

- Tesis Doctoral -

**MECANISMOS DE DOLOR
EN DISMENORREA PRIMARIA.
CONTRIBUCIÓN DEL CICLO MENSTRUAL
Y LA HISTORIA DE DOLOR.**

Autora

Rocío Fortún Rabadán



Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud
Universidad San Jorge, Villanueva de Gállego

2022

- Tesis Doctoral -

**MECANISMOS DE DOLOR
EN DISMENORREA PRIMARIA.
CONTRIBUCIÓN DEL CICLO MENSTRUAL
Y LA HISTORIA DE DOLOR.**

Autora:

Rocío Fortún Rabadán



Director:

Víctor Doménech García



Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud
Universidad San Jorge, Villanueva de Gállego
2022

**Que nada nos defina.
Que nada nos sujete.
Que sea la libertad
nuestra propia sustancia.**

Simone de Beauvoir

AGRADECIMIENTOS

Agradezco el compañerismo y el ejemplo de todas las personas que han colaborado en que este proyecto pueda salir adelante, inspirándome, guiándome, compartiendo experiencias y alentándome a seguir.

Especialmente, quiero agradecer a Víctor Doménech, Pablo Bellosta, María Ortiz, Estela Sangüesa, Thorvaldur S. Palsson, Shellie Boudreau y Thomas Graven-Nielsen, los aprendizajes cosechados para esta tesis gracias a vuestra ayuda.

Agradezco, sobretodo, el apoyo, afecto y comprensión que he recibido de mis seres queridos:

Mario, Nala, Juan, Marga, Patricia, Elena, Rocío, Mariajo, Chus, Sara, Sandra y Patri J, vuestro amor y confianza alimentan mis capacidades.

Gracias a mis padres y a mis abuelos
por la fuerza,
la energía vital
y la tierra fértil
que me acompañan ante los retos.

Dedico esta tesis doctoral a las voluntarias que han participado, y a las personas que investigan y trabajan por la salud de la mujer.

ÍNDICE GENERAL

ÍNDICE DE FIGURAS	1
ÍNDICE DE TABLAS	5
GLOSARIO DE ABREVIATURAS	7
RESUMEN	9
ABSTRACT	11
1. INTRODUCCIÓN	13
1.1. DOLOR CRÓNICO	13
1.2. MECANISMOS DE DOLOR	15
1.2.1. Mecanismos de transducción	15
1.2.2. Mecanismos de transmisión	15
1.2.3. Mecanismos de modulación	18
1.3. EVALUACIÓN DE LOS MECANISMOS DE DOLOR	26
1.3.1. Pruebas sensoriales cuantitativas	26
1.3.2. Dolor clínico	28
1.4. FACTORES PSICOSOCIALES	29
1.5. CLASIFICACIÓN DEL DOLOR CRÓNICO EN BASE A SUS MECANISMOS	30
1.5.1. Síndromes de dolor crónico primario	30
1.5.2. Síndromes de dolor crónico secundario	30
1.6. DIFERENCIAS LIGADAS AL SEXO EN EL DOLOR CRÓNICO	31
1.7. LA INTERACCIÓN SEXO-EDAD EN EL DOLOR CRÓNICO	37
1.8. HORMONAS SEXUALES, CICLO MENSTRUAL Y DOLOR CRÓNICO	39
1.8.1. Influencia de las hormonas sexuales en los mecanismos de dolor	39
1.8.2. Mecanismos de dolor a lo largo del ciclo menstrual	40
1.8.3. Fase de menstruación	41
1.9. DISMENORREA	44
1.9.1. Clasificación: dismenorrea comórbida, secundaria y primaria	45
1.9.2. Tratamiento de la dismenorrea	50
1.10. DISMENORREA PRIMARIA (DP)	51

2. JUSTIFICACIÓN	55
3. HIPÓTESIS	57
4. OBJETIVOS	57
5. MATERIALES Y MÉTODOS	59
5.1. DISEÑO	59
5.2. POBLACIÓN DE ESTUDIO	59
5.3. TAMAÑO MUESTRAL	62
5.4. PROTOCOLO	63
5.5. VARIABLES Y HERRAMIENTAS DE MEDIDA	65
5.5.1. Umbrales de dolor a la presión	65
5.5.2. Dolor menstrual basal durante las sesiones	65
5.5.3. Dolor inducido por presión	67
5.5.4. Modulación del dolor menstrual por el dolor inducido	69
5.5.5. Cuestionarios	70
5.6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	72
6. RESULTADOS	75
6.1. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS	78
6.2. ANSIEDAD DEPRESIÓN Y ESTRÉS	80
6.3. DOLOR MENSTRUAL	81
6.4. UMBRALES DE DOLOR A LA PRESIÓN	87
6.5. INTENSIDAD DEL DOLOR INDUCIDO POR PRESIÓN, SUMACIÓN TEMPORAL DEL DOLOR Y DOLOR RESIDUAL	92
6.6. DISTRIBUCIÓN DEL DOLOR INDUCIDO POR PRESIÓN	95
6.7. MODULACIÓN DEL DOLOR MENSTRUAL	98
6.8. ESTUDIO DE CORRELACIONES	102

7. DISCUSIÓN	107
7.1. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LA DP Y FACTORES ASOCIADOS	107
7.2. FACILITACIÓN CENTRAL DEL DOLOR EN DP	109
7.3. INFLUENCIA DEL CICLO MENSTRUAL	110
7.4. INFLUENCIA DE LA DURACIÓN DE LA HISTORIA DE DOLOR	112
7.5. ROL DE LA DP EN EL IMPACTO DEL DOLOR CRÓNICO	113
8. FORTALEZAS Y LIMITACIONES	115
9. FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN	117
9.1. DISMENORREA PRIMARIA	117
9.2. EL DOLOR CRÓNICO EN EL SEXO FEMENINO	118
9.3. DISTRIBUCIÓN DEL DOLOR	119
10. IMPLICACIONES CLÍNICAS	121
11. CONCLUSIONES	125
12. BIBLIOGRAFÍA	127
13. ANEXOS	139

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Representación de la transmisión nociceptiva ascendente.	16
Figura 2. Neuromatriz del dolor.	18
Figura 3. Áreas corticales y subcorticales implicadas en la modulación del dolor.	25
Figura 4. Síndromes dolorosos organizados por sistemas y clasificados en función de la predominancia de sexo.	31
Figura 5. Porcentaje de artículos publicados por años en la revista PAIN, clasificados en función de la representatividad de ambos sexos y del análisis de diferencias entre sexos. Adaptado de: Mogil et al (2020).	32
Figura 6. Neuropeptidos, receptores, enzimas, células inmunes, y genes, que han mostrado su implicación en las sinapsis en los distintos niveles del sistema nociceptivo, de manera diferenciada en el sexo femenino y en el sexo masculino. Adaptado de: Presto et al (2022).	34
Figura 7. Ratio en la eficacia de los mecanismos de inhibición descendente entre los sexos femenino y masculino. Adaptado de: Popescu et al. (2010).	35
Figura 8. Factores asociados a las diferencias entre sexos en los mecanismos de dolor.	36
Figura 9. Prevalencia estimada del dolor crónico en población adulta, diferenciada por sexos, en países en desarrollo y países desarrollados. Adaptado de: Tsang et al. (2008).	37
Figura 10. Umbrales de dolor a la presión tomados en cohortes de población sana de distintas edades, diferenciados por sexos. Adaptado de: Magerl et al (2010) y Blankenburg et al. (2010).	38
Figura 11. Ciclo ovárico.	39
Figura 12. Ciclo uterino o endometrial.	42

Figura 13. Datos estimados de prevalencia del dolor menstrual a nivel mundial. Adaptado de: Latthe et al. (2006).	45
Figura 14. Representación de las aferencias nociceptivas de las vísceras pélvicas y su convergencia a nivel espinal.	47
Figura 15. Convergencia de las aferencias nociceptivas procedentes de tejidos viscerales y somáticos en el asta posterior de la médula espinal. Adaptado de: Gregus et al. (2021).	48
Figura 16. Parámetros de una contracción uterina dolorosa. Adaptado de: Hellman et al. (2017) y Dawood (2006).	51
Figura 17. Protocolo de las sesiones de estudio.	64
Figura 18. Mapas corporales digitales (visión anterior y posterior) utilizados para el registro de la distribución del dolor menstrual.	66
Figura 19. Mapa corporal digital (vista lateral) utilizado para el registro de la distribución del dolor inducido por presión.	68
Figura 20. Diagrama de flujo de las participantes, grupos y subgrupos de estudio.	77
Figura 21. Superposición de las áreas de dolor de todos los mapas corporales digitales en el grupo dismenorrea primaria (DP), representando la distribución del dolor menstrual.	82
Figura 22. Superposición de las áreas de dolor de todos los mapas corporales digitales en los subgrupos de dismenorrea primaria (DP), representando la distribución del dolor menstrual.	84
Figura 23. Número de días con dolor menstrual y con dolor menstrual severo, en los subgrupos de dismenorrea primaria (DP) y controles sanas (CN).	85
Figura 24. Intensidad máxima diaria del dolor e intensidad promedio diaria del dolor, en los subgrupos de dismenorrea primaria (DP) y controles sanas (CN), a lo largo del ciclo menstrual.	86

Figura 25. Valores de media y desviación estándar de los umbrales de dolor a la presión en el abdomen, la cadera y el brazo en los grupos de controles sanas (CN) y dismenorrea primaria (DP).	88
Figura 26. Valores de media y desviación estándar de los umbrales de dolor a la presión en el abdomen y en el brazo, en los subgrupos de controles sanas (CN) y en los subgrupos de dismenorrea primaria (DP).	91
Figura 27. Superposición de las áreas de dolor de todos los mapas corporales digitales en los grupos control (CN) y dismenorrea primaria (DP), representando la distribución del dolor inducido por presión.	96
Figura 28. Media y desviación estándar del porcentaje de modulación de la intensidad y del tamaño del área del dolor menstrual, tras el dolor inducido por presión, en los subgrupos de dismenorrea primaria (DP).	101

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Variables demográficas en los grupos DP y CN.	78
Tabla 2. Variables demográficas en los subgrupos de DP y CN.	79
Tabla 3. Escala de depresión, ansiedad y estrés en los grupos y subgrupos de DP y CN.	80
Tabla 4. Variables del ciclo menstrual y el dolor menstrual en los grupos DP y CN.	81
Tabla 5. Variables del ciclo menstrual y el dolor menstrual en los subgrupos de DP y CN.	83
Tabla 6. Umbrales de dolor a la presión en los grupos DP y CN.	87
Tabla 7. Umbrales de dolor a la presión en los subgrupos de DP y CN.	90
Tabla 8. Parámetros del dolor inducido por presión en los grupos DP y CN.	93
Tabla 9. Parámetros del dolor inducido por presión en los subgrupos de DP y CN.	94
Tabla 10. Cuantificación de la distribución del dolor inducido por presión en los grupos DP y CN.	95
Tabla 11. Cuantificación de la distribución del dolor inducido por presión en los subgrupos de DP y CN.	97
Tabla 12. Intensidad y distribución del dolor menstrual basal y condicionado en los subgrupos de DP.	99
Tabla 13. Modulación de la intensidad y distribución del dolor menstrual en los subgrupos DP.	100
Tabla 14. Valores de correlación entre las variables en fase de ovulación en el grupo DP.	103
Tabla 15. Valores de correlación entre las variables en fase premenstrual en el grupo DP. ...	104
Tabla 16. Valores de correlación entre las variables en fase menstrual en el grupo DP.	105

GLOSARIO DE ABREVIATURAS

- AMPA: receptor del ácido α -amino-3-hidroxi-5-metilo-4-isoxazolpropiónico
- C-CA: córtex cingulado anterior
- CGRP: péptido relacionado con el gen de la calcitonina
- C-MOT: córtex motor suplementario
- CN: controles sanas
- COMT: enzima catecol O-metiltransferasa
- Cond.: condicionado
- C-PF: córtex prefrontal
- C-PP: córtex parietal posterior
- C-SS1: área 1 del córtex somatosensorial
- C-SS2: área 2 del córtex somatosensorial
- DASS-21: Escala de Depresión, Ansiedad y Estrés de 21 ítems
- DM: dolor menstrual
- DP: dismenorrea primaria
- EVA: escala visual analógica del dolor
- EVA-30s: Intensidad del dolor inducido por presión, a los 30 segundos de la estimulación.
- EVA-60s: Intensidad del dolor inducido por presión, a los 60 segundos de la estimulación.
- EVA-DM-basal: intensidad del dolor menstrual basal
- EVA-DM-cond: intensidad del dolor menstrual condicionado
- EVA-max-DM: intensidad máxima del dolor menstrual
- EVA-media-DM: intensidad promedio del dolor menstrual
- EVA-residual: intensidad del dolor residual 60 segundos tras haber retirado la estimulación.
- FSH: hormona foliculoestimulante
- GABA: ácido γ aminobutírico
- GRD: ganglio de la raíz dorsal
- IASP: Asociación Internacional para el estudio del dolor.
- IMC: índice de masa corporal
- LH: hormona luteinizante
- mGluR: receptor de glutamato metabotrópico
- NMDA: receptor N-metil-D-aspartato

- Nº AREA-60s: número de áreas del dolor inducido por presión, a los 60 segundos de la estimulación.
- Nº AREA-DM: número de áreas del dolor menstrual
- Nº AREA-DM-basal: número de áreas del dolor menstrual basal
- Nº AREA-DM-cond: número de áreas del dolor menstrual condicionado
- PKA: proteína quinasa A
- PKC: proteína quinasa C
- SNC: sistema nervioso central
- SS: somatosensorial
- STD: sumación temporal del dolor
- Tamaño AREA-60s: tamaño del área del dolor inducido por presión, a los 60 segundos de la estimulación (píxeles)
- Tamaño AREA-DM: tamaño del área del dolor menstrual (píxeles)
- Tamaño AREA-DM-basal: tamaño del área del dolor menstrual basal (píxeles)
- Tamaño AREA-DM-cond: tamaño del área del dolor menstrual condicionado (píxeles)
- UDP: umbral de dolor a la presión
- %MOD-EVA: porcentaje de modulación de la intensidad del dolor menstrual
- %MOD-nº AREA: porcentaje de modulación del número de áreas del dolor menstrual
- %MOD-tamaño AREA: porcentaje de modulación del tamaño del área del dolor menstrual
- <5: mujeres hasta 5 años tras la menarquía
- >15: mujeres a partir de 15 años tras la menarquía
- 5-15: mujeres entre 5 y 15 años tras la menarquía

RESUMEN

Introducción: El dolor crónico es más prevalente y discapacitante en el sexo femenino. La dismenorrea primaria (DP), que se caracteriza por la presentación de dolor menstrual severo y recurrente en mujeres aparentemente sanas, se ha clasificado recientemente como un síndrome de dolor crónico primario. La facilitación central de los mecanismos de dolor es un hallazgo común a muchos síndromes de dolor crónico primario, conduciendo a una disfunción sensorial cuyo resultado es la percepción de dolor incluso en ausencia de causa periférica. La elevada prevalencia y comorbilidad de la DP sugieren que podría estar relacionada con el impacto desproporcionado del dolor crónico en el sexo femenino. Sin embargo, no ha sido apenas investigada. Se desconocen los mecanismos de dolor que la subyacen, su progresión en el tiempo, la influencia de las fases del ciclo menstrual y la implicación de la esfera emocional. El estudio de la distribución del dolor inducido por presión a nivel muscular, que ha mostrado ser útil para evaluar los mecanismos de dolor en otros síndromes de dolor crónico, no se ha explorado en mujeres con DP.

Material y métodos: 30 mujeres con DP severa y 30 controles sanas fueron divididas en 3 subgrupos ($n=10$) de acuerdo con la duración de su historia menstrual (<5 , 5-15, o >15 años desde la menarquía). Se evaluaron los umbrales de dolor a la presión en abdomen, caderas y brazos, la distribución del dolor inducido por presión en el músculo glúteo medio, la sumación temporal y el dolor residual, en 3 fases diferenciadas del ciclo menstrual, junto a los niveles de ansiedad, depresión y estrés.

Resultados: En comparación con las controles, las mujeres con DP mostraron hiperalgesia generalizada en todas las fases del ciclo menstrual ($P<0,05$), así como áreas de dolor inducido más expandidas durante la fase menstrual ($P<0,01$), y valores aumentados de sumación temporal del dolor y dolor residual en el promedio global de las 3 fases del ciclo ($P<0,05$). Estas manifestaciones fueron más notables en las fases menstrual y premenstrual frente a la ovulación en el grupo DP ($P<0,01$). Además, en las mujeres con una historia de DP más larga (>15 años), se halló una distribución más expandida del dolor inducido por presión, una modulación más deficiente del dolor menstrual, así como mayores áreas de dolor menstrual en comparación con las mujeres con la historia de DP más corta (<5 años) ($P<0,01$). Se observó una fuerte correlación entre la distribución del dolor menstrual y la del dolor inducido por presión ($P<0,001$).

Conclusión: Estos hallazgos sugieren que la DP severa es una condición progresiva, con mecanismos centrales de facilitación del dolor contribuyendo a la recurrencia y exacerbación del dolor.

Palabras clave: dismenorrea primaria, distribución del dolor, quantitative sensory testing, ciclo menstrual, edad.

ABSTRACT

Introduction: Chronic pain affects women disproportionately in terms of prevalence and disability. Primary dysmenorrhea (PD), characterized by recurrent severe menstrual pain in otherwise healthy women, has been recently classified as chronic pain syndrome. Findings of facilitated central pain mechanisms are common in many chronic primary pain syndromes, conducting to an altered sensory function where pain is felt even in the absence of peripheral damage. Given the high prevalence and comorbidity of PD, its role in the major impact of chronic pain in women is suggested. Nevertheless, PD remains understudied. The underlying nociceptive mechanisms, its progression over time, the influence of the menstrual cycle phases and the emotional component are poorly understood. While the distribution of muscle-induced pain has been used to assess nociceptive processing in other pain conditions, it is unexplored in PD.

Methods: Thirty women with severe PD and 30 healthy control women were divided into 3 subgroups (n=10) according to the length of their menstrual history (<5, 5-15, or >15 years since menarche). Bodily pressure pain sensitivity at the abdomen, hips, and arms, pressure-induced pain distribution over the gluteus medius muscle, temporal summation of pain, and pain intensity after stimulus cessation were assessed at 3 menstrual cycle phases, as well as the emotional state.

Results: Compared to controls, women with PD showed widespread hyperalgesia in every menstrual cycle phase ($P<0.05$), enlarged pressure-induced pain areas during menstruations ($P<0.01$), as well as increased temporal summation of pain and pain after stimulus cessation in the overall menstrual cycle ($P<0.05$). These manifestations were greater during the menstrual and premenstrual phases compared to ovulation in the PD group ($P<0.01$). Furthermore, long-term PD (>15 years) demonstrated enhanced pressure-induced pain distribution, reduced modulation of the menstrual pain, enlarged menstrual pain areas, and increased number of days with severe menstrual pain, compared to women suffering PD up to 5 years ($P<0.05$). Pressure-induced and menstrual pain distributions were strongly associated ($P<0.001$).

Conclusion: These findings suggest that severe PD is a progressive condition with central pain mechanisms underlying deep-tissue hyperalgesia, contributing to pain recurrence and exacerbation.

Keywords: primary dysmenorrhea, pain distribution, quantitative sensory testing, menstrual cycle, age.

1. INTRODUCCIÓN

1.1. DOLOR CRÓNICO

El dolor crónico es uno de los grandes problemas de salud a nivel mundial. Los datos epidemiológicos indican que es padecido por el 20-30% de la población.^(1,2) El dolor crónico tiene un alto impacto en la calidad de vida de las personas, es una de las mayores causas de discapacidad e implica grandes costes sociosanitarios en todos los países. En Estados Unidos, se calcula un gasto anual de 635 billones de dólares, por encima de los gastos generados por el cáncer o las enfermedades cardiovasculares.^(3,4)

“El dolor es una experiencia sensorial y emocional desagradable, asociada a un daño tisular real o potencial, o descrita en términos de tal daño. Con frecuencia, el dolor es un síntoma de alarma frente a una patología o lesión en los tejidos. En dichos casos, es preciso tratar la patología para resolver el dolor. Sin embargo, el dolor puede persistir tras el adecuado tratamiento de la patología que inicialmente lo causó, o bien cuando ésta no puede ser tratada adecuadamente. Por otro lado, existen otros síndromes en los que el dolor está presente sin ser originado por una patología o lesión de los tejidos”, dicta la *Asociación Internacional para el Estudio del Dolor*.^(5,6)

En general, se establece un plazo de 3 meses de dolor persistente o recurrente, o un plazo de 6 meses en caso del dolor cíclico, para considerar que el dolor es crónico.⁽⁷⁾ Son muchos los síndromes de dolor crónico, y existe una gran diversidad también en la presentación clínica de cada síndrome. Además, la comorbilidad es elevada entre ellos. Los mecanismos neurofisiológicos previamente conocidos para explicar el dolor agudo ante un daño tisular han requerido un estudio en mayor profundidad, al no poder explicarse el dolor crónico sólo en base a aquéllos.^(8,9)

La nocicepción, o detección de estímulos nocivos, es útil para prevenir daños en los tejidos y garantizar su curación. Genera reflejos de retirada frente a estímulos nocivos, así como una percepción sensorial y emocional desagradable que, a través de estrategias conductuales complejas, busca la evitación del contacto con dichos estímulos. Sin embargo, en el dolor crónico, la nocicepción está alterada; el dolor no guarda una relación proporcionada con la presencia, intensidad o duración de los estímulos nocivos.⁽⁸⁻¹⁰⁾

El estudio del dolor crónico ha permitido evidenciar mecanismos mediante los cuales el sistema nociceptivo facilita la nocicepción y disminuye la eficacia de sus sistemas de analgesia endógena.^(8,11)

En este escenario, la comunidad científica de dolor, desde el año 2001, indica que el dolor crónico no es necesariamente un síntoma, sino que puede deberse a una disfunción del sistema nociceptivo. Por tanto, debe considerarse una patología en sí mismo y estudiar sus mecanismos.^(10,12) La disfunción sensorial y la contribución de la esfera psicosocial en las alteraciones del sistema nociceptivo han quedado de manifiesto.⁽¹³⁾

En línea con este cambio de paradigma, la dismenorrea primaria, o dolor menstrual recurrente en ausencia de patología pélvica, ha sido incluida como un síndrome de dolor crónico. Hasta el año 2019, la ciencia biomédica la ha etiquetado como trastorno somatomorfo,^(5,7) en un cajón desastre junto a otros síndromes inexplicables en base a patología tisular, como la fibromialgia, la migraña o el intestino irritable, en los que durante la última década se ha hallado la alteración del sistema nociceptivo. Coincidentemente, la IASP advirtió de la necesidad de estudiar los mecanismos de dolor que subyacen a la dismenorrea primaria.^(14,15) Por su elevada prevalencia y comorbilidad, podría ser clave para entender el impacto desproporcionado del dolor crónico en el sexo femenino. Sin embargo, los mecanismos de dolor que subyacen a la dismenorrea primaria continúan sin esclarecerse y recibiendo muy poca atención en investigación.^(15,16)

A continuación, se introduce la evidencia disponible respecto a los mecanismos de dolor, los métodos para cuantificarlos y la influencia de los factores psicosociales. En posteriores secciones se presentan las diferencias ligadas al sexo en el dolor crónico, la influencia hormonal y del ciclo menstrual en los mecanismos de dolor. Finalmente, se aborda la dismenorrea y, más concretamente, la dismenorrea primaria, síndrome cuyos mecanismos de dolor son el foco de estudio de la presente tesis doctoral.

1.2. MECANISMOS DE DOLOR

La función del sistema nociceptivo se realiza a través de los procesos de transducción, transmisión y modulación, cuyos mecanismos se exponen a continuación:

1.2.1. Mecanismos de transducción

Los nociceptores son receptores especializados que se hallan en las terminaciones periféricas de las fibras nerviosas primarias aferentes, ubicados a nivel de los tejidos somáticos (piel, músculos y articulaciones) y viscerales. Los nociceptores son activados por una gran variedad de sustancias químicas, así como por temperaturas o estímulos mecánicos nocivos, y/o por la inflamación subsecuente a los daños tisulares. En presencia de dichos estímulos, se abren los canales iónicos de la membrana de la fibra nerviosa, que se despolariza, transduciendo el estímulo nocivo en energía eléctrica.^(8,17)

Las fibras primarias se clasifican en función de la naturaleza de los estímulos que las excitan (nociceptores químicos, térmicos, mecánicos, o polimodales), del grado de intensidad de los estímulos que requieren para activarse (bajo umbral versus alto umbral), así como de su velocidad de conducción (fibras mielínicas A-delta de conducción rápida, y fibras C, amielínicas, de conducción lenta). En las terminaciones de las fibras nerviosas primarias existen también nociceptores silentes que, en condiciones normales, solo se activan ante la presencia de daño e inflamación en los tejidos.^(8,18)

1.2.2. Mecanismos de transmisión

La energía eléctrica generada en las terminaciones de las fibras aferentes se transmite a lo largo de toda la fibra nerviosa hasta alcanzar la siguiente sinapsis. Concretamente, las fibras primarias tienen su núcleo en el ganglio de la raíz dorsal de la médula espinal, donde convergen con otras múltiples fibras aferentes, y continúan hasta la sinapsis con las neuronas de segundo orden en el asta dorsal de la médula espinal. A ésta se la denomina primera sinapsis, transmitiéndose la nocicepción a nivel del sistema nervioso central (SNC).^(18,19)

La mayor parte de las neuronas nociceptivas de segundo orden decusan en la comisura ventral, continuando su ascensión por la médula espinal contralateral hacia los centros supraespinales. Las neuronas de segundo orden utilizan diferentes vías medulares ascendentes, siendo tres las principales: el tracto espinotalámico lateral, el tracto espinotalámico medial y la vía espino-parabraquio-amigdalina e hipotalámica. Las neuronas de segundo orden que ascienden por el tracto espinotalámico lateral llegan al tálamo, donde sucede la segunda sinapsis, y la neurona de tercer orden continúa la transmisión hasta las áreas 1 y 2 del córtex somatosensorial^(13,20) (fig. 1).

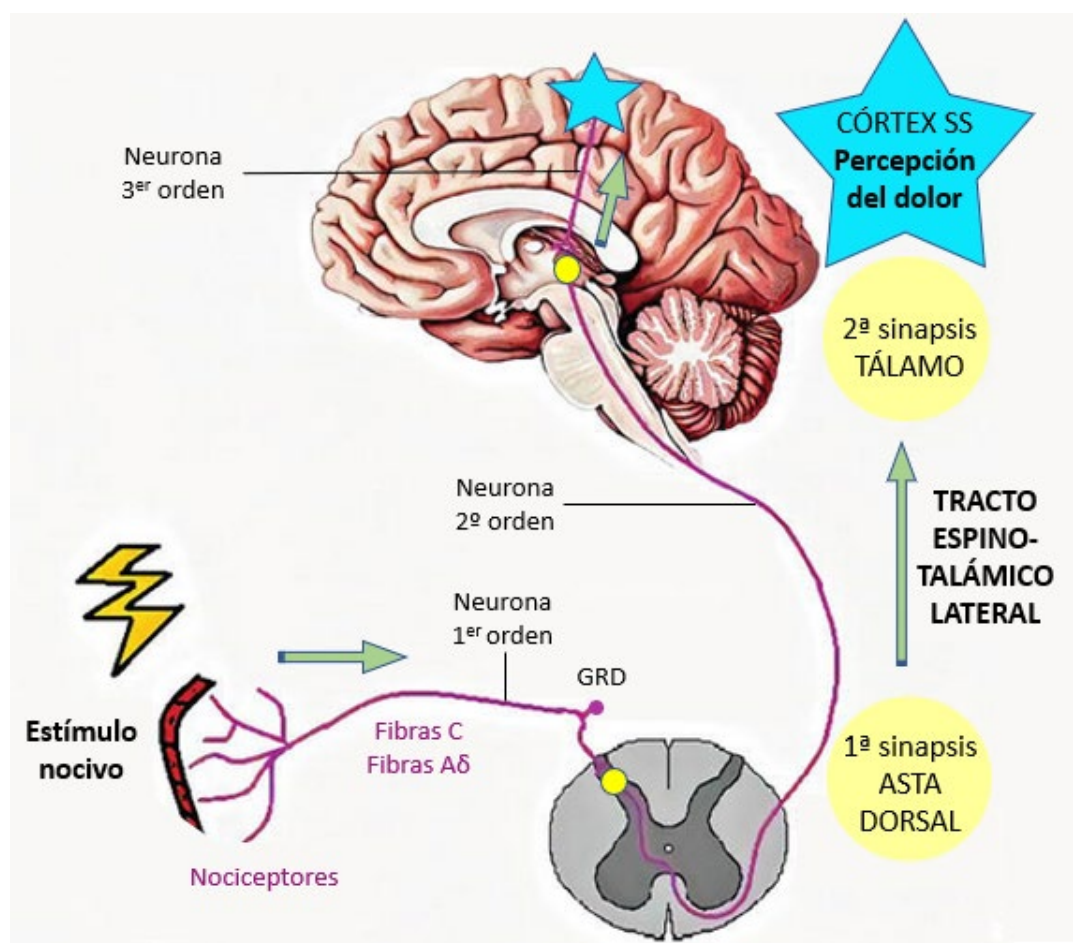


Figura 1. Representación de la transmisión nociceptiva ascendente. Recorrido de la información nociceptiva, partiendo de la periferia, hasta el asta dorsal de la médula espinal (1ª sinapsis), transcurriendo por el tracto espinotalámico lateral hasta el tálamo (2ª sinapsis) y proyectándose al córtex somatosensorial (SS). Abreviaturas: GRD, ganglio de la raíz dorsal.

Respecto a las neuronas que ascienden por el tracto espinotalámico medial, también realizan la segunda sinapsis en el tálamo, y continúan la transmisión hasta la ínsula, el córtex cingulado anterior y el córtex prefrontal. Además, las neuronas de ambos tractos espinotalámicos confluyen en el tálamo con las neuronas aferentes de la vía de los cordones posteriores, que transmiten nocicepción visceral. Todos estos inputs nociceptivos son procesados en el tálamo antes de alcanzar las estructuras corticales, donde emerge la percepción consciente del dolor. Por otro lado, las neuronas que ascienden por la vía espino-parabraquio-amigdalina e hipotalámica (también denominada tracto límbico), llegan a la amígdala y al hipotálamo. A su vez, estos centros subtalámicos transmiten la información nociceptiva a la ínsula y al córtex somatosensorial mediante la vía somatosensorial cortico-límbica. La red neuronal que comprende estas interconexiones de los centros superiores del SNC se denomina neuromatriz del dolor.⁽²⁰⁻²³⁾

Los mecanismos talamocorticales y subtalamocorticales permiten la integración de los aspectos cognitivo, discriminativo-sensorial, afectivo-motivacional, vegetativo (funciones viscerales, endocrinas y de homeostasis, entre otros), propioceptivo, motor, auditivo, visual, de aprendizaje y memoria, en la percepción del dolor^(20,24,25) (fig. 2).

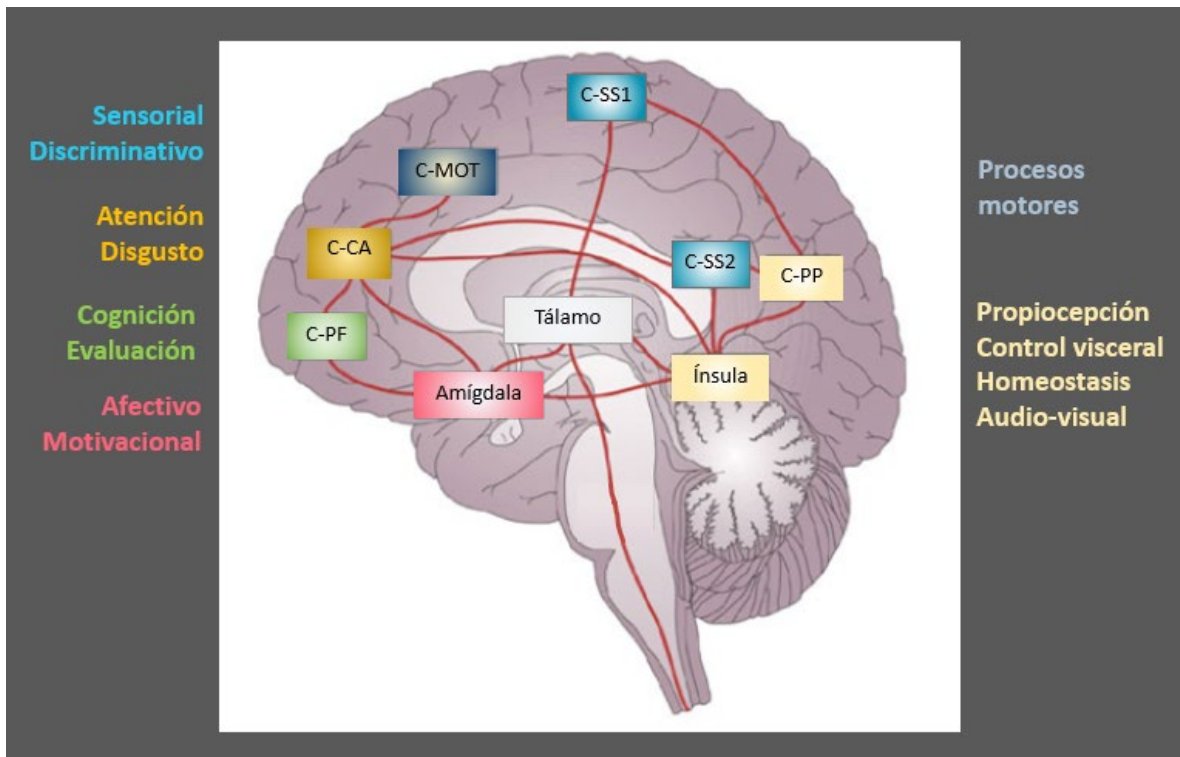


Figura 2. Neuromatriz del dolor. Se representan las proyecciones neuronales entre los distintos centros cerebrales, y su participación integrando la información nociceptiva que da lugar a la percepción del dolor. Abreviaturas: (C-), córtex; prefrontal; (CA), cíngulo anterior; motor suplementario; SS1, somatosensorial 1; (SS2) somatosensorial 2; (PP), parietal posterior.

1.2.3. Mecanismos de modulación

La modulación es el conjunto de procesos mediante los cuales el sistema nervioso central puede facilitar y/o inhibir la transmisión de la nocicepción en todos los niveles del sistema nociceptivo. Ante la estimulación nociva, se activan a la vez ambos tipos de mecanismos, excitatorios e inhibitorios. Estos mecanismos son llevados a cabo mediante múltiples sustancias que actúan como mediadores químicos, facilitando o inhibiendo la despolarización de las fibras nerviosas mediante flujos iónicos a través de su membrana y apertura de canales receptores afines. Las neuronas excitatorias y las inhibitorias difieren a nivel morfológico, electrofisiológico, en su neuroplasticidad, y liberan distintos neuropéptidos.^(19,26)

El glutamato es el más abundante de los neurotransmisores que median la excitación nociceptiva, generando la entrada de iones de calcio (Ca^{+2}) que desencadenan la despolarización de las fibras. La entrada de glutamato a la fibra nerviosa es dependiente de los receptores glutaminérgicos (NMDA y AMPA) de su membrana. Los mecanismos de modulación median la liberación versus supresión de glutamato, la activación versus bloqueo de sus receptores, y la expresión génica implicada en la síntesis de las proteínas neuronales. Otras sustancias específicas de los procesos de excitación son la sustancia P, el péptido relacionado con el gen de la calcitonina o CGRP, las histaminas y las prostaglandinas, junto a las citoquinas y el factor de crecimiento nervioso, que estimulan su producción. La inhibición del dolor se lleva a cabo por la síntesis y liberación de otras sustancias en las mismas sinapsis, destacando los péptidos opioides y el ácido y aminobutírico (o GABA. Por otro lado, un gran número de sustancias ejercen un rol excitatorio en unos niveles del sistema nociceptivo, e inhibitorio en otros. Es el caso de neurotransmisores como la serotonina o la noradrenalina, y de muchas moléculas y células que también participan en otros procesos sistémicos, como las hormonas o las células inmunes.^(8,19,27)

En población sana, sendos procesos de excitación e inhibición ocurren de manera equilibrada. Sin embargo, en el dolor crónico generalmente existe un desequilibrio, amplificándose la transmisión nociceptiva. La manifestación de estos mecanismos de neuroplasticidad que favorecen la hiperexcitabilidad nociceptiva se ha denominado sensibilización central, indicando la disfunción del sistema nociceptivo.^(8,28) Generalmente, suele ir unida a una disminución de la eficacia de los mecanismos de inhibición del dolor, siendo ambos hallazgos habituales en el dolor crónico.^(29,30)

A continuación, se exponen los mecanismos implicados en la facilitación y en la inhibición del dolor en los distintos niveles del neuroaxis, algunos de ellos evaluados en la presente investigación:

MECANISMOS DE FACILITACIÓN

Las fibras primarias presentan un **reflejo axonal antidrómico**, pudiendo liberar neuropéptidos nociceptivos e inflamatorios (sustancia P, glutamato y CGRP) a la periferia cuando están sensibilizadas. La activación de este mecanismo retroalimenta la sensibilización, generándose un aumento de la nocicepción a nivel periférico en presencia de dichos neuropéptidos, que facilita la apertura de los canales iónicos, la entrada de iones de Calcio (Ca^{+2}) y la despolarización de las fibras primarias. En consecuencia, sus umbrales de excitabilidad disminuyen y los nociceptores silentes se activan, aumentando la transducción y la transmisión nociceptiva. Este fenómeno se denomina sensibilización periférica, consiste en la reducción del umbral de activación de las neuronas primarias y en el aumento de su señalización nociceptiva frente a la estimulación supraumbral. Su manifestación es la hiperalgesia primaria y se objetiva mediante el hallazgo de una mayor sensibilidad al dolor. Cuando la hiperalgesia existe solo a nivel de los tejidos dañados, se denomina hiperalgesia primaria y cumple una función protectora. Sin embargo, en algunos síndromes de dolor crónico que cursan con procesos inflamatorios locales anormales, como la artritis reumatoide, el intestino irritable o la endometriosis, esta sensibilización periférica mantenida contribuye a la sensibilización central.^(8,31,32)

La transmisión masiva de nocicepción por parte de las fibras aferentes primarias al asta posterior de la médula espinal activa una serie de mecanismos espinales que generan **cambios en la excitabilidad de las neuronas espinales o de 2º orden**.⁽³³⁾ se activan los receptores NMDA de la membrana celular de las fibras C, facilitando la entrada de glutamato; la presencia de glutamato a nivel intracelular activa a los receptores mGluR, que en condiciones normales no participan en la nocicepción, ampliando los campos receptivos de la sinapsis; la sustancia P se une al receptor de la neuroquinina-1 y provoca una despolarización de larga duración en la neurona espinal, que permite la sumación de los potenciales sinápticos evocados por las aferencias primarias; El CGRP se une al receptor CGRP-1 de la neurona espinal y potencia los efectos de la sustancia P a nivel postsináptico.⁽³⁴⁾ A consecuencia de estos procesos de aumento de la permeabilidad de la membrana celular a las sustancias nociceptivas, sucede la entrada masiva de iones Ca^{+2} a las neuronas de 2º orden. Ello provoca la activación de las proteínas intracelulares quinasas A y C (PKA y PKC), que a su vez ejercen dos mecanismos. Por un lado, generan la penetración de la proteína quinasa ERK al núcleo celular, poniendo en marcha la transcripción y síntesis de los péptidos necesarios para la proliferación y fosforilación de los receptores y canales iónicos de membrana que

permiten la entrada de sustancias nociceptivas. Esta neuroplasticidad fortalece la eficacia sináptica y contribuye al mantenimiento de la hiperexcitabilidad en las sinapsis nociceptivas. Por otro lado, la activación de las quinasas interviene disminuyendo la liberación de GABA por parte de las neuronas inhibitorias, tanto a nivel del segmento medular sensibilizado como en la sustancia gris periacueductal, centro efector de la inhibición de la médula espinal. De este modo, **se reduce la inhibición tónica inhibitoria que el GABA ejerce a nivel espinal.**^(19,34,35)

Por otro lado, los campos receptivos de las neuronas espinales somatosensoriales no son fijos, sino que presentan una gran plasticidad. Incluyen principalmente las aferencias primarias de su campo receptivo, pero también otras aferencias silentes, e incluso pueden abarcar aferencias primarias externas a su campo. En presencia de un daño tisular agudo, esta maleabilidad permite la protección de toda la región corporal que circunda al tejido dañado. **Los campos receptivos de las neuronas de 2º orden se expanden**, unidos a la **activación de neuronas silentes**, que pasan a ser sensibles al glutamato.⁽³⁶⁾ El aumento de los campos receptivos aumenta la excitabilidad en el segmento medular, afectando también a las sinapsis convergentes a nivel espinal.^(33,37) La manifestación de estos mecanismos existentes en una determinada región corporal relacionada con un daño en los tejidos se denomina hiperalgesia segmentaria.⁽²⁸⁾ Sin embargo, cuando este aumento de los campos receptivos y de la hiperexcitabilidad de las neuronas de 2º orden, existe a lo largo de todo el asta dorsal, es indicativo de mecanismos centrales de facilitación del dolor.⁽³⁸⁾ Su manifestación es la **hiperalgesia generalizada**, y es un hallazgo frecuente en los síndromes de dolor crónico. Se observa una **disminución de los umbrales nociceptivos**, pudiendo excitarse por estímulos de intensidad normalmente no nociva, junto a una facilitación de la transmisión nociceptiva.⁽²⁸⁾ Ante la estimulación nociva de las fibras aferentes, **se amplifica la intensidad del dolor**, así como sus características espaciales y temporales.⁽⁸⁾ Un **aumento en la distribución o expansión de las áreas de dolor**, así como un **aumento en la duración del dolor** inducidos por una estimulación nociva, se relacionan también con mecanismos de ampliación de los campos receptivos en las sinapsis espinales. En la actualidad se está investigando la implicación de los sistemas de inhibición descendente en la modulación de estos mecanismos.^(39,40)

El **wind-up** es otro de los mecanismos de facilitación central de la transmisión nociceptiva que tienen lugar en las sinapsis del asta dorsal de la médula. Es llevado a cabo por las neuronas de segundo orden de amplio rango dinámico, que se caracterizan por ser multirreceptoras, recibiendo tanto aferencias nociceptivas como aferencias con información sensorial no nociceptiva, provenientes de vísceras y tejidos somáticos.^(8,41) Ante una estimulación nociva de las fibras C repetida a baja frecuencia, o mantenida, en condiciones saludables las fibras nerviosas vuelven al estado de reposo durante los períodos entre estímulos, o bien sucede una acomodación y la fibra ya no es excitada en caso del estímulo mantenido. Sin embargo, cuando existen mecanismos de hiperexcitabilidad o facilitación nociceptiva en el asta dorsal de la médula, se produce una sumación progresiva de los potenciales de acción, junto a una potenciación de sus sinapsis y la excitación de neuronas silentes y no nociceptivas (previamente señalizando estímulos sensoriales no nocivos). Ello implica un aumento exponencial en la transmisión nociceptiva. El wind-up es un mecanismo que contribuye al mantenimiento de la hiperexcitabilidad nociceptiva a nivel central. Su manifestación es la sumación temporal del dolor, y se ha relacionado con una menor eficacia de los mecanismos descendentes de inhibición del dolor (expuestos más adelante).^(32,40-42)

La **microglía**, población de células inmunes propias del SNC, también está implicada en los mecanismos de hiperexcitabilidad neuronal, junto a las células T y los astrocitos. Ante el aumento de la nocicepción, estas células liberan citoquinas y quimioquinas. La neuroinflamación consecuente, por un lado, activa la síntesis y liberación de glutamato en las neuronas, contribuyendo también a la facilitación central de la transmisión nociceptiva, y actuando tanto a nivel del asta dorsal como de las sinapsis supraespinales.^(43,44) Adicionalmente, en presencia de estas sustancias neuroinflamatorias, se induce la hiperexpresión de determinados genes que codifican la síntesis de proteínas en las propias fibras nerviosas. Las proteínas de membrana fortalecen y consolidan las sinapsis.^(8,45)

Estos mecanismos de neuroplasticidad conllevan una **potenciación de la eficacia sináptica a largo plazo**. Se han hallado mecanismos de potenciación sináptica en todas las redes neuronales del SNC, implicando cambios funcionales y estructurales tanto a nivel pre-sináptico como post-sináptico. De hecho, estos mecanismos de neuroplasticidad son claves para el aprendizaje y la memoria. Sin embargo, a diferencia de las sinapsis del córtex cerebral, en las que esta potenciación ocurre sólo en las sinapsis activas, disminuyendo la eficacia en aquellas sinapsis que no están activas, la neuroplasticidad conducente a la potenciación de la eficacia sináptica en las neuronas del asta

dorsal se da en todas sus sinapsis. Así, a nivel del asta dorsal, la actividad de un grupo de sinapsis aumenta la actividad de otros grupos de sinapsis vecinas, expandiendo los campos receptivos y potenciando su eficacia sináptica. A consecuencia de estos fenómenos de neuroplasticidad, se consolidan las sinapsis transmisoras en todos los niveles del SNC y se incrementa la transmisión nociceptiva.^(45,46) La potenciación a largo plazo en las sinapsis nociceptivas se asocia al mantenimiento del dolor crónico, a un mayor grado de hiperalgesia y, probablemente, a una distribución del dolor más expandida.

MECANISMOS DE INHIBICIÓN DESCENDENTE

Los sistemas de analgesia endógenos actúan mediante una serie de fibras nerviosas, sustancias neurotransmisoras y receptores que participan en las sinapsis nociceptivas, inhibiendo la excitabilidad neuronal y por tanto la transmisión nociceptiva. Estos sistemas son descendentes, partiendo desde la neuromatriz cerebral y ejerciendo su acción moduladora a nivel supraespinal, espinal y periférico.^(26,27)

La sustancia gris periacueductal y la médula rostroventral, situadas en el tronco del encéfalo, son los centros ejecutores más relevantes para la analgesia endógena, según los conocimientos actuales (fig. 3). Estos centros tienen la capacidad de inhibir la actividad nociceptiva a nivel del asta dorsal de la médula, donde se recibe y transmite la nocicepción periférica.⁽⁴⁷⁾ La liberación de neurotransmisores inhibitorios por parte de estos centros supraespinales activa a las interneuronas inhibitorias espinales que, como se ha enunciado anteriormente, inhiben la transmisión nociceptiva a nivel de las sinapsis del asta dorsal, actuando principalmente sobre las fibras C.^(48,49) Las sustancias neurotransmisoras de la inhibición del dolor son principalmente los opioides (endorfinas, encefalinas, dinorfinas, etc.), junto a determinados neurotransmisores autonómicos (dopamina, serotonina, norepinefrina) y aminoácidos inhibitorios (GABA, colecistoquinina, y galanina).⁽²⁶⁾

Sin embargo, la modulación del dolor es el resultado de la integración de la información nociceptiva que se realiza en la neuromatriz del dolor, de manera coordinada entre el tálamo, la amígdala, y las áreas prefrontal, cingulada anterior, insular y somatosensorial del córtex cerebral, entre otros.^(50,51) La sustancia gris periacueductal recibe la información moduladora proveniente de la neuromatriz, estando fuertemente interconectada con el hipotálamo, la amígdala y el córtex prefrontal.^(23,52) Desde la sustancia gris periacueductal parten proyecciones descendentes a la médula rostroventral, que se compone de neuronas denominadas ON y OFF, las cuales modulan la actividad nociceptiva a nivel del asta dorsal de la médula mediante las interneuronas inhibitorias espinales. La activación de las neuronas ON facilita la excitación de las sinapsis del asta dorsal, mientras que la activación de las neuronas OFF desencadena su inhibición⁽⁵³⁾ (fig. 3). En condiciones basales, hay un equilibrio en la activación de ambos tipos de neuronas. Sin embargo, bajo la influencia de determinados factores, cognitivos, emocionales u homeostáticos, la médula rostroventral puede facilitar la transmisión del dolor mediante la activación de células ON, por ejemplo, en situaciones de enfermedad o de posible amenaza, para promover conductas de quietud; y por el contrario la nocicepción puede inhibirse mediante la activación de neuronas OFF, como sucede en situaciones de estrés o miedo, para garantizar la supervivencia. A este último mecanismo se le conoce como analgesia inducida por estrés, y es mediado por el cortisol.⁽⁵⁴⁾ En modelos de dolor crónico, se ha observado una predominancia mantenida de la actividad de las neuronas ON, así como una menor activación de la SGPA, ligadas a la alteración de los mecanismos de inhibición.^(49,53) Factores como el estrés crónico, la ansiedad, la depresión, las expectativas o las creencias, que están implicados en el dolor crónico, han sido asociados a la alteración de la actividad a nivel de estos centros ejecutores de la modulación del dolor.^(55,56)

Respecto a los centros corticales, la neuroimagen ha permitido observar alteraciones tanto estructurales como funcionales en la neuromatriz del dolor. Según un metaanálisis,⁽⁵⁶⁾ existen cambios macroscópicos en la sustancia gris cerebral en el dolor crónico, habiéndose descrito su disminución a nivel del córtex prefrontal, cingulado anterior, somatosensorial e insular, así como del tálamo y la sustancia gris periacueductal, junto a alteraciones en la conectividad funcional entre las distintas áreas. Estos hallazgos también se han vinculado a los factores emocionales y cognitivos citados previamente. Las hormonas también han mostrado tener efecto en la modulación del dolor. Los niveles disminuidos de cortisol que acompañan al estrés crónico, o niveles bajos de testosterona y estrógenos al mismo tiempo, se asocian a una disminución de la eficacia de la inhibición descendente y a cambios funcionales y estructurales en el córtex cerebral.⁽⁵⁷⁻⁵⁹⁾

La neuroplasticidad maladaptativa en centros relacionados con la modulación del dolor es evidente en el dolor crónico, a todos los niveles del neuroaxis, y parece ser influida por complejas interacciones neuro-endocrinas y neuro-inmunes condicionadas por los terrenos biológico y psicosocial. Sin embargo, todavía se desconocen muchos de los mecanismos implicados en dicha plasticidad a nivel cortical.^{(13,58-60) (61)}

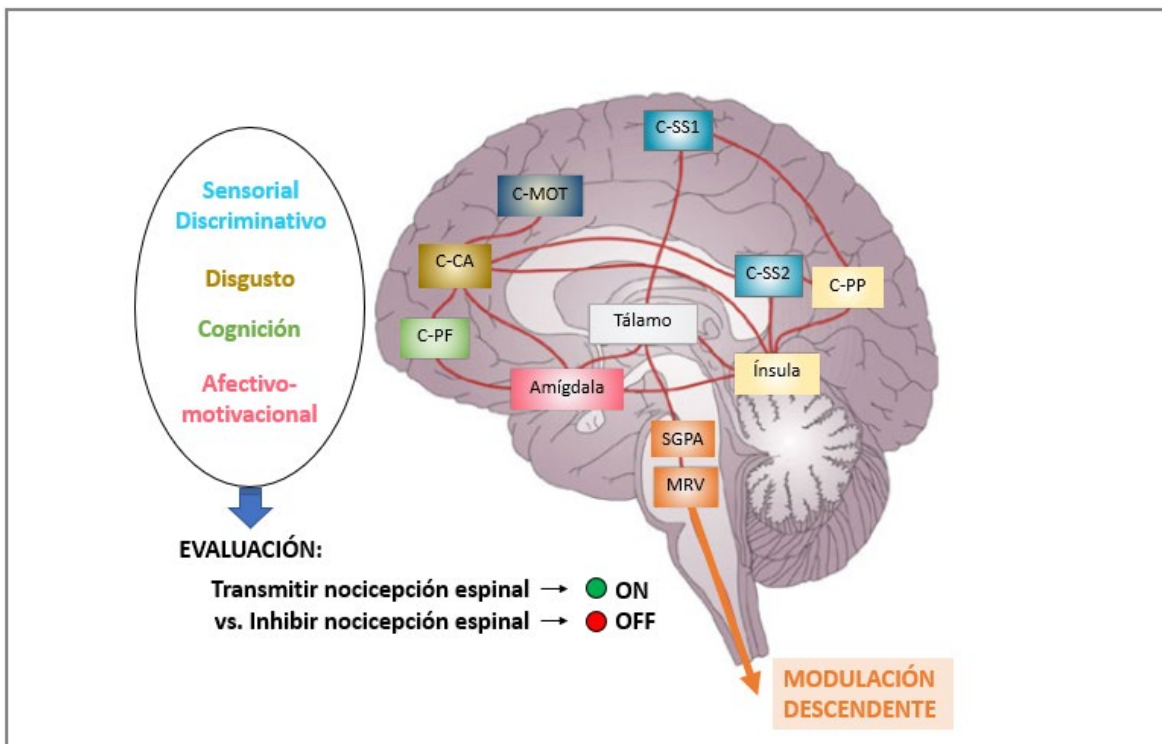


Figura 3. Áreas corticales y subcorticales implicadas en la modulación del dolor, correspondientes al córtex (C): prefrontal (PF), cíngulo anterior (CA), motor suplementario (MOT), somatosensorial 1 (SS1) y 2 (SS2), parietal posterior (PP), ínsula y amígdala; y al tronco del encéfalo: tálamo, sustancia gris periacueductal (SGPA) y médula rostroventral (MRV).

1.3. EVALUACIÓN DE LOS MECANISMOS DE DOLOR

En el dolor crónico, la identificación de los procesos patofisiológicos que pueden existir a nivel periférico en los tejidos es necesaria, pero no es suficiente para explicar la complejidad de los procesos que intervienen en el dolor en presencia de un sistema nociceptivo alterado.⁽⁸⁾ La cuantificación de la función sensorial, por un lado, y el estudio de la esfera psicosocial, por otro, se complementan a la hora de investigar la posible existencia de mecanismos de dolor nociplástico.⁽¹³⁾

1.3.1. Pruebas sensoriales cuantitativas

Las pruebas sensoriales cuantitativas permiten evaluar la función sensorial en la investigación clínica sobre humanos. Su evaluación se lleva a cabo mediante la aplicación de estímulos -nocivos y no nocivos, de diversa naturaleza (térmicos, mecánicos, isquémicos o químicos), intensidad y duración-, y la cuantificación de la experiencia sensorial y/o de dolor resultante. Su validez ha sido contrastada en ciencia básica y es ampliamente utilizado para identificar la existencia de mecanismos de dolor neuropático, nociceptivo y nociplástico.^(32,40,65) Se han desarrollado procedimientos tanto estáticos (detección de umbrales nociceptivos) como dinámicos (aplicación de estímulos nocivos y cuantificación de la experiencia dolorosa) para medir los distintos mecanismos implicados en la excitabilidad del sistema nociceptivo, siendo necesaria su comparación con población sana. Se describen a continuación los métodos más ampliamente utilizados:

- La medición de los **umbrales de dolor** es una prueba sensorial estática, que define el estado basal del sistema nociceptivo. Unos umbrales de detección del dolor disminuidos indican una sensibilización del sistema nociceptivo. Su evaluación en diferentes localizaciones corporales permite determinar si la hiperexcitabilidad nociceptiva se limita a una región corporal o es generalizada, denominándose hiperalgesia primaria, segmentaria o generalizada, como ya se ha expuesto en el apartado anterior.^(28,65,66)
- La aplicación de un **estímulo supraumbral**, cuantificando la intensidad de la experiencia dolorosa inducida por éste, es una prueba sensorial dinámica útil para determinar si la relación entre la intensidad del estímulo y la intensidad del dolor inducido es proporcionada,

o bien está alterada, como sucede cuando existe una hiperexcitabilidad nociceptiva. La localización corporal en la que se aplica y mide la provocación del dolor es importante para determinar si la hiperalgesia es primaria, segmentaria o generalizada.^(28,65,66)

- Respecto a la evaluación del wind-up, el fenómeno dinámico objetivable asociado a este mecanismo es la **sumación temporal del dolor**. Esta prueba sensorial es dinámica y consiste en la aplicación repetida de un estímulo a baja frecuencia, o bien mediante la aplicación de un estímulo supraumbral mantenido, sin modificarse los parámetros de intensidad del estímulo durante su aplicación. La observación de un aumento progresivo en la intensidad del dolor resultante, dependiente del tiempo de mantenimiento o de la repetición, pero sin haberse modificado el parámetro de intensidad del estímulo, y la observación de un mayor tiempo de duración del dolor tras haber retirado el estímulo, son hallazgos de hiperexcitabilidad mediados por el mecanismo de wind-up en el asta dorsal de la médula. La observación del fenómeno de sumación temporal del dolor se ha asociado a la alteración de los mecanismos de modulación, concretamente a una reducción de la inhibición a nivel espinal.^(32,65)

- La **distribución del dolor**, es decir, la localización y la cuantificación de la expansión del área de dolor que acontece ante un estímulo nocivo es útil para explorar los mecanismos de facilitación central ligados a la expansión de los campos receptivos en las sinapsis nociceptivas. La distribución del dolor se evalúa mediante la aplicación de un estímulo de presión supraumbral mantenido a nivel muscular, o bien mediante la compresión isquémica mantenida del miembro inferior, y la representación gráfica de las áreas de dolor en mapas corporales donde los sujetos pintan las localizaciones dolorosas. La exploración de los mecanismos que subyacen a la distribución del dolor cobra especial relevancia en el dolor referido y en el dolor crónico generalizado o expandido.^(40,66,67) Un reciente estudio ha mostrado, además, que una mayor distribución del dolor se asocia a una menor eficiencia de los sistemas de inhibición descendente.⁽³⁹⁾ Dada la implicación de las áreas somatosensoriales del córtex cerebral en los aspectos discriminativos de localización del dolor, una mayor distribución del dolor podría estar relacionada con la alteración de estos centros corticales.⁽²⁵⁾ No obstante, este es aún un tema inexplorado.

- Los mecanismos de **inhibición descendente**, que modulan la excitabilidad de la médula espinal, son indirectamente observados en todos los mecanismos previamente citados. Sin embargo, su exploración directa se evalúa mediante una prueba denominada modulación condicionada del dolor. Consiste en evaluar la función sensorial en una región corporal y observar los cambios que genera en ella un dolor inducido en una región distante. Este método se basa en la observación generalizada de que un dolor inhibe a otro dolor previamente existente cuando ambos estímulos son aplicados en distintas zonas del cuerpo, habiéndose objetivado la participación de los sistemas de inhibición descendentes en dicho mecanismo. En cuanto a su aplicación experimental, el efecto de la modulación se cuantifica midiendo el parámetro de dolor preexistente en estado basal y tras provocar otro dolor, es decir antes y después de ser condicionado. Se considera que los sistemas inhibitorios son eficaces cuando el dolor inducido por el estímulo condicionado se reduce en presencia o inmediatamente tras la aplicación del estímulo condicionante. ^(68,69)

1.3.2. Dolor clínico

Por otro lado, es precisa también la cuantificación del dolor clínico. Sus manifestaciones de intensidad, localización y distribución corporal, frecuencia temporal y duración de la historia de dolor, junto a su evaluación cualitativa, aportan información relevante acerca de los mecanismos de dolor subyacentes.⁽⁷⁰⁾ Por ejemplo, una localización difusa y un dolor descrito como sordo son características de la nocicepción visceral.⁽⁷¹⁾ Por otro lado, una distribución más expandida del dolor clínico se asocia a una mayor hiperexcitabilidad nociceptiva.⁽⁶⁵⁾ Asimismo, tanto la intensidad del dolor clínico como la duración de la historia de dolor se han relacionado con mayores alteraciones de la conectividad funcional en la neuromatriz del dolor. Más aun, el estudio conjugado de las manifestaciones clínicas, añadidas a los hallazgos obtenidos mediante la cuantificación de la función sensorial, permite investigar su relación mutua.^(70,72) La investigación de dicha relación es especialmente relevante en síndromes de dolor recurrentes, como la dismenorrea, la migraña o la artritis reumatoide, pudiendo hallarse distinta afectación de los mecanismos de dolor en fases sintomáticas y asintomáticas.^(73,74)

1.4. FACTORES PSICOSOCIALES

Los centros nerviosos supraespinales que rigen la modulación del dolor no son exclusivos del sistema nociceptivo, sino que reciben información y controlan la mayor parte de las funciones del organismo, como la percepción sensorial, la propiocepción, el control motor, la cognición, las emociones, la homeostasis o las funciones viscerales^(6,25) (fig. 2). Estas informaciones son incorporadas por el SNC a la hora de elaborar su respuesta moduladora frente a la nocicepción aferente. A su vez, a partir de estas informaciones, la neuromatriz cerebral permite integrar las 3 dimensiones diferentes del dolor: La dimensión sensorial-discriminativa, que comprende los factores relativos a la percepción sensorial del dolor (intensidad, duración, localización y expansión corporal); la dimensión afectiva-motivacional, que integra los aspectos emocionales del dolor; y la dimensión cognitiva-evaluativa, que comprende las creencias implicadas en la propia experiencia de dolor, en la evaluación de riesgos y en la conducta asociada al dolor.^(25,75)

Pese a que muchos de los mecanismos de la neuromatriz cerebral aún no se han esclarecido, la relación bidireccional existente entre la alteración del sistema nociceptivo y la alteración de las esferas emocional y cognitiva ha quedado evidenciada en el dolor crónico.^(21,76) Tanto la hiperalgesia generalizada como la deficiencia de la inhibición descendente se han asociado a determinados factores psicosociales. Entre ellos, la ansiedad, la depresión, el estrés, el miedo-evitación o la catastrofización ante el dolor han mostrado asociación con hallazgos de mecanismos centrales de facilitación del dolor, como la hiperalgesia, con la disminución de los mecanismos de inhibición descendente, y con la severidad del dolor hallados en distintos síndromes de dolor crónico.^(22,24,77-79) Cabe destacar la elevada comorbilidad entre el dolor crónico y la depresión, afectando esta última a más del 50% de los pacientes con dolor crónico. Respecto al estrés, a largo plazo genera una disminución de los niveles de cortisol, con la consiguiente alteración de los neurotransmisores nociceptivos, habiéndose demostrado su rol en la transición al dolor crónico.⁽⁷⁶⁾ Por último, la ansiedad, y más concretamente la ansiedad frente al dolor, ligada a conductas de miedo-evitación, también son generadoras de hiperexcitabilidad nociceptiva.⁽⁸⁰⁾

1.5. CLASIFICACIÓN DEL DOLOR CRÓNICO EN BASE A SUS MECANISMOS

La IASP ha establecido un nuevo descriptor para las situaciones de dolor en las que los mecanismos de facilitación del dolor mediados por el SNC están presentes. Se ha denominado “dolor nociplástico”, anteriormente conocido como dolor disfuncional o crónico complejo. El dolor nociplástico se define como el “dolor generado por una nocicepción alterada, en ausencia de daño real o potencial de los tejidos que provoque la actividad nociceptiva, y en ausencia de lesión o enfermedad del sistema nervioso somatosensorial que cause el dolor”. Esta definición pretende diferenciar los mecanismos existentes en presencia de un daño tisular (denominado dolor nociceptivo) o ante un daño en el tejido nervioso (dolor neuropático), de los mecanismos de facilitación central y/o deficiencia de los mecanismos de inhibición descendente hallados en muchos cuadros de dolor crónico.^(9,81)

Con el fin de ahondar en el conocimiento de los mecanismos y factores que contribuyen a la cronificación del dolor en los distintos síndromes, y partiendo de esta diferenciación en cuanto a los mecanismos de dolor, la IASP ha establecido la siguiente clasificación de los síndromes de dolor:

1.5.1. Síndromes de dolor crónico primario

Son aquellos donde no existe patología o daño tisular subyacente que explique el dolor. Es el caso de la fibromialgia, la migraña, el síndrome de intestino irritable, la vejiga dolorosa, el dolor lumbar inespecífico o los trastornos temporomandibulares, entre otros. La inexistencia de patología que explique el dolor implica que son mecanismos centrales de facilitación del dolor, los que subyacen a estos síndromes, facilitados por determinados factores biológicos y psicosociales. En la antigua taxonomía de la *Clasificación Internacional de las Enfermedades*, vigente hasta 2019, eran considerados trastornos somatomorfos.^(5,7)

1.5.2. Síndromes de dolor crónico secundario

Son los que se asocian a una patología o daño tisular objetivable, como sucede en el dolor asociado al cáncer, la endometriosis o la artritis reumatoide, entre otros. Los mecanismos de dolor nociceptivo están presentes, generados por la actividad nociceptiva periférica, y a ellos generalmente se suman mecanismos centrales de facilitación del dolor, con frecuencia facilitados por determinados factores biológicos y psicosociales.⁽¹⁰⁾

1.6. DIFERENCIAS LIGADAS AL SEXO EN EL DOLOR CRÓNICO

Más allá de la gran variabilidad en cuanto a las manifestaciones clínicas y a los factores biopsicosociales asociados, el dolor crónico como entidad afecta en mayor proporción y con mayor comorbilidad al sexo femenino. En los síndromes de dolor crónico más prevalentes, como el dolor musculoesquelético⁽⁸²⁾, la migraña,⁽⁸³⁾ la artritis reumatoide,⁽⁸⁴⁾ los trastornos temporomandibulares,⁽⁸⁵⁾ o el dolor pélvico,⁽⁸⁶⁾ la prevalencia en el sexo femenino duplica al masculino. Mas aún, en síndromes de dolor crónico primario generalizado o expandido, donde destaca la fibromialgia,⁽⁷⁹⁾ y en síndromes de dolor crónico primario de origen visceral, como el intestino irritable,⁽²⁸⁾ la prevalencia en mujeres llega a triplicar a la de los hombres. Por último, en otros contextos como el dolor postoperatorio⁽⁸⁷⁾ y el dolor neuropático⁽⁸⁸⁾, también se observa una mayor incidencia en el sexo femenino (fig. 4).

	F>M	F=M	M>F
MUSCULOESQUELÉTICO	Dolor musculoesquelético Trastorno temporomandibular Fibromialgia Artritis reumatoide		Espondilitis anquilosante
CEFALEA	Migraña con aura Cefalea		Migraña sin aura
NEUROLÓGICO	Distrofia simpático refleja Esclerosis múltiple Síndrome del túnel carpiano		Neuralgia post-herpética
CIRCULATORIO	Arteritis Enfermedad de Raynaud Insuficiencia venosa Porfiria		
VISCERAL	Esofagitis Trastornos vesícula biliar Vejiga dolorosa Intestino irritable Proctalgia Endometriosis	Úlcera gástrica Enfermedad de Crohn	Migraña abdominal Úlcera duodenal Prostatitis

Figura 4. Síndromes dolorosos organizados por sistemas y clasificados en función de la predominancia de sexo. En la primera columna, los cuadros con mayor prevalencia en el sexo femenino (F) respecto al masculino (M); en la columna central, los cuadros en los que no hay diferencias entre sexos; en la columna de la derecha, los cuadros clínicos más prevalentes en el sexo masculino. En negrita los síndromes específicos de cada sexo.

En cuanto a la presentación clínica, la epidemiología además muestra que, en todos los cuadros señalados, el dolor es más severo y discapacitante en las mujeres frente a los hombres.^(84,89) Incluso dejando a un lado el dolor crónico, un estudio basado en registros hospitalarios de 11.000 pacientes que acudieron a consulta por distintas patologías agudas, halló que la intensidad del dolor padecido por las mujeres superó en un 20% a la relatada por los hombres.⁽⁹⁰⁾

El mayor obstáculo que existe a la hora de comprender esta mayor predisposición al dolor por parte del sexo femenino es que la investigación clínica, y más aún la investigación preclínica, han sido realizadas casi exclusivamente sobre el sexo masculino (fig. 5). Afortunadamente, durante la última década está proliferando la investigación en busca de los mecanismos que subyacen a la experiencia de dolor, y al dolor crónico, de manera diferenciada en ambos sexos. Gracias a ello, según una reciente revisión sistemática, se han evidenciado diferencias importantes ligadas al sexo en muchos aspectos del procesamiento nociceptivo, tanto cuantitativos como cualitativos, que se exponen a continuación.⁽⁸⁹⁾

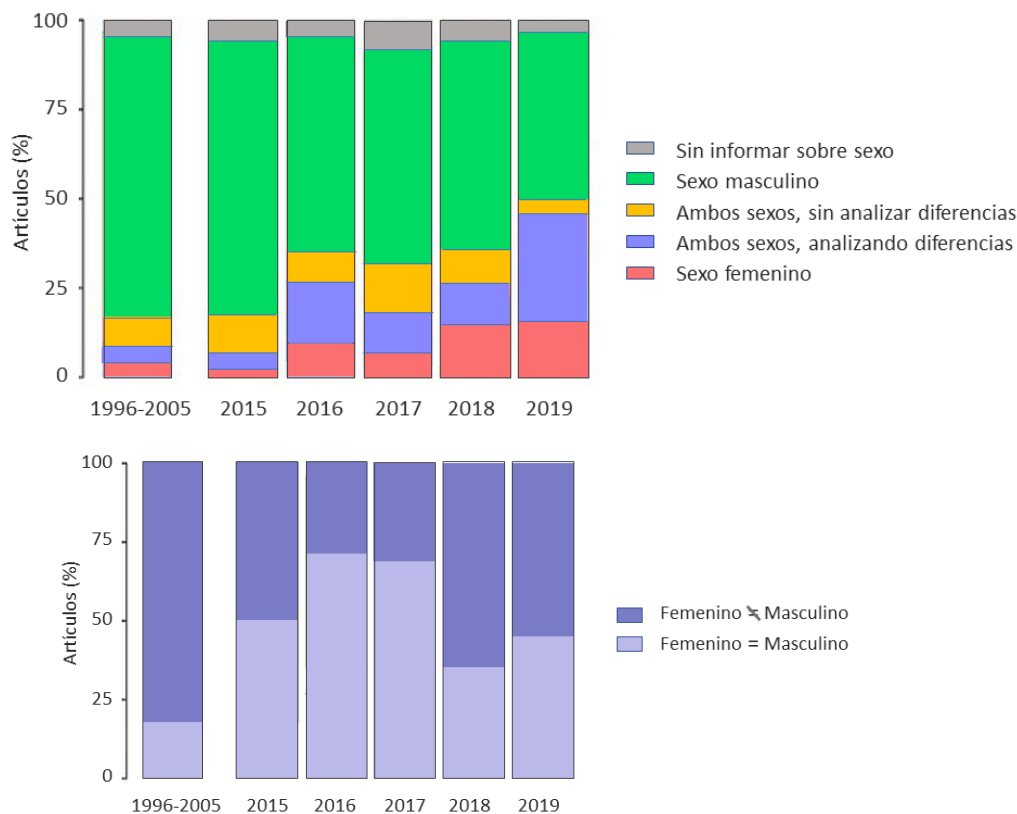


Figura 5. Porcentaje de artículos publicados por años en la revista PAIN, clasificados en función de la representatividad de ambos sexos y del análisis de diferencias entre sexos. Adaptado de Mogil et al. (2020).

Respecto a la investigación preclínica más reciente, determinadas reacciones de la microglía y otras células del sistema inmune asociadas a mecanismos supraespinales de hiperexcitabilidad nociceptiva, han mostrado estar ligadas al sexo en síndromes de dolor crónico que son especialmente prevalentes en el sexo femenino, como la migraña, la artritis reumatoide, o el dolor neuropático.^(91,92) Sin embargo, también se ha objetivado recientemente que uno de los mecanismos que median la transición al dolor nociplástico, en las hembras de roedores sucede a nivel periférico y es dependiente de las hormonas ováricas, mientras que en los machos estos mecanismos son centrales, observándose a nivel de la microglía espinal.⁽⁹³⁾

La investigación en humanos mediante neuroimagen ha contribuido a estos hallazgos, evidenciando, tanto a nivel estructural como funcional, que la activación de los sistemas centrales implicados en el procesamiento del dolor difiere entre sexos. También a nivel molecular, la presentación y acciones de muchos neurotransmisores a lo largo de todos los centros del sistema nervioso nociceptivo son distintos en sendos sexos^(94,95) (fig. 6). El estudio del genoma humano ha mostrado recientemente que el efecto de los distintos polimorfismos investigados en relación con el dolor crónico es dependiente del sexo.⁽⁹⁶⁾ Entre otros, el estudio del gen COMT, implicado en la síntesis de enzimas neurotransmisoras que participan en los procesos de inhibición descendente del dolor (dopamina, adrenalina y noradrenalina) ha permitido hallar efectos dimorfos entre ambos sexos.⁽⁹⁷⁾

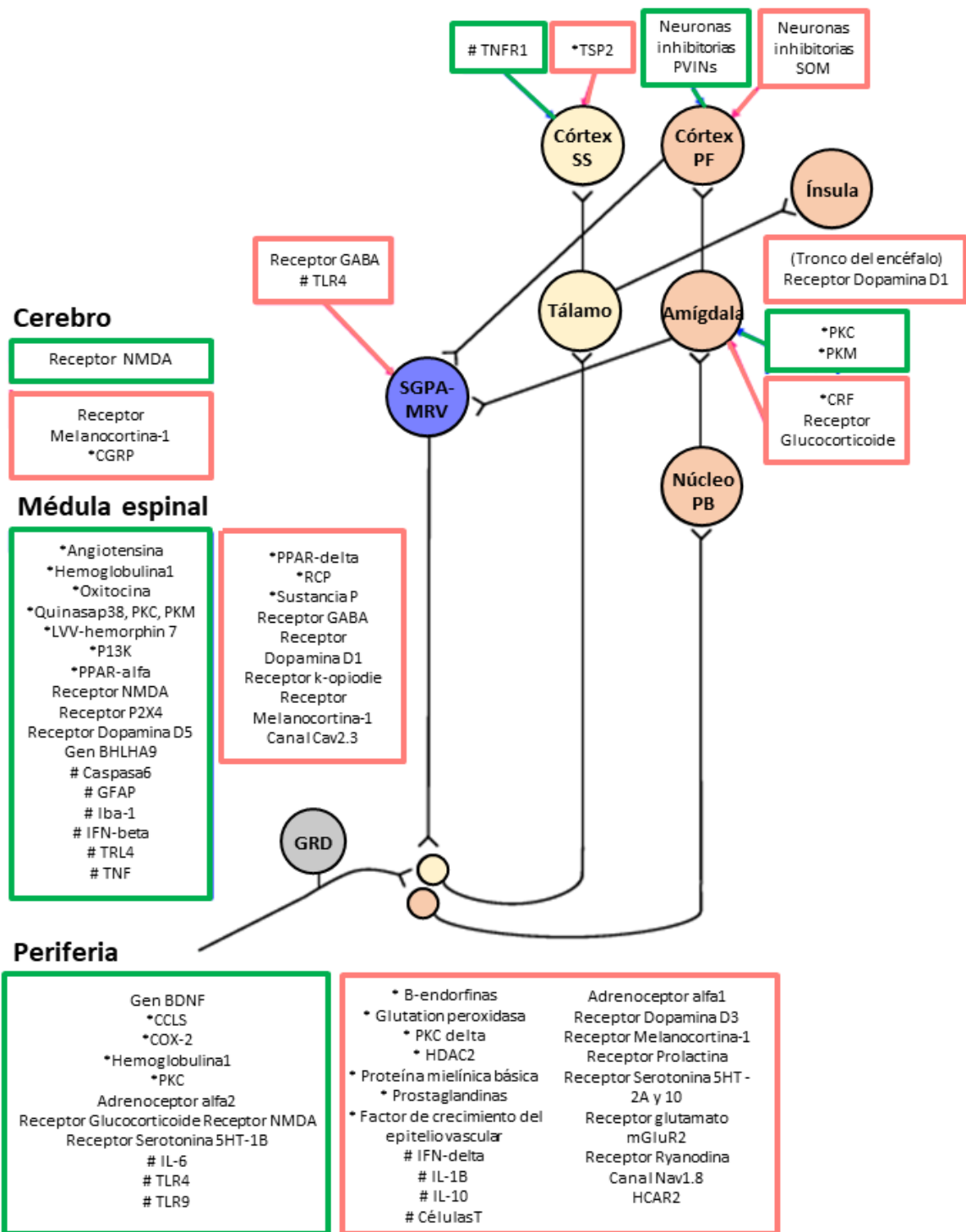


Figura 6. Neuropeptidos, receptores, enzimas (*), células inmunes (#), y genes, que han mostrado su implicación en las sinapsis en los distintos niveles del sistema nociceptivo, de manera diferenciada en el sexo femenino (color coral) y en el sexo masculino (color verde). Abreviaturas: SS, somatosensorial; PF, prefrontal; PB, parabraquial; SGPA, sustancia gris periacueductal; MRV, médula rostro-ventral; GRD, ganglio de la raíz dorsal. Adaptado de Presto et al. (2022)

En cuanto a las manifestaciones psico-físicas de los mecanismos de dolor en ambos sexos, los estudios experimentales llevados a cabo en población humana han hallado que las mujeres demuestran menores umbrales de sensibilidad al dolor, menores umbrales de tolerancia, una respuesta de dolor más intensa ante el dolor inducido experimentalmente, y una menor eficacia de los sistemas endógenos de inhibición del dolor^(98,99) (fig. 7). También la respuesta frente a la analgesia exógena difiere respecto al sexo masculino.⁽¹⁰⁰⁾ De hecho, las ratios de ineficacia de los analgésicos son especialmente elevadas en los síndromes de dolor que tienen mayor incidencia en el sexo femenino.⁽¹⁰¹⁾

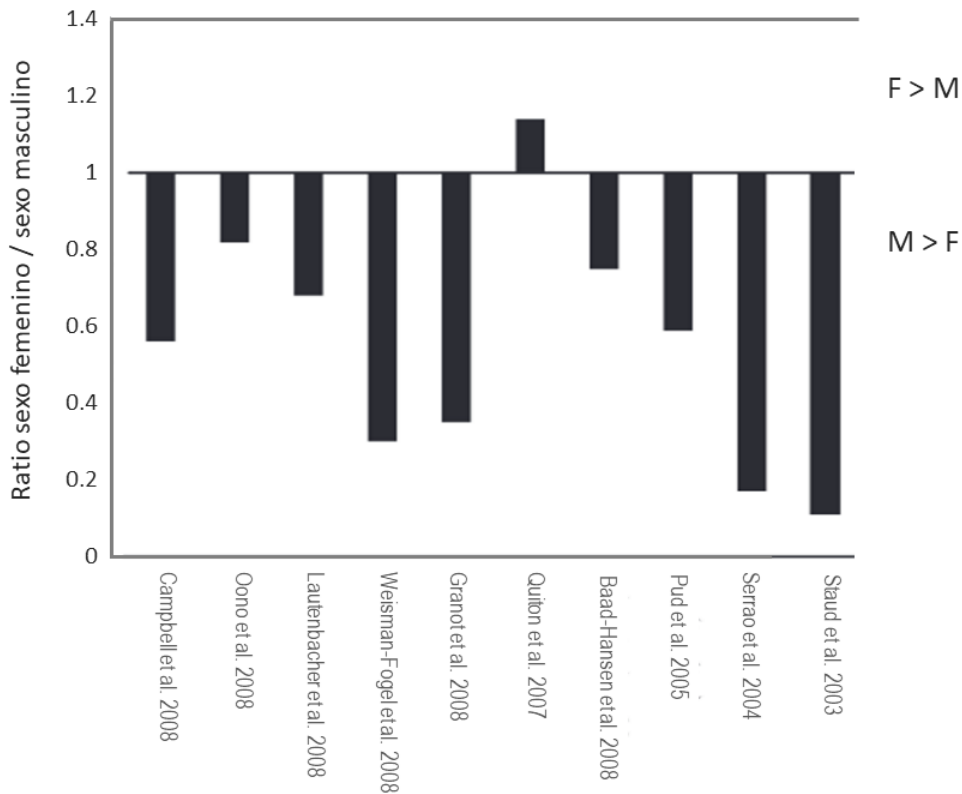


Figura 7. Ratio en la eficacia de los mecanismos de inhibición descendente entre los sexos femenino (F) y masculino (M). Resultados hallados en distintos estudios sobre población sana, mediante la evaluación del fenómeno de modulación condicionada del dolor. Adaptado de Popescu et al. (2010).

Por último, el estudio de los factores psicosociales en población con dolor crónico parece indicar que hombres y mujeres difieren, principalmente, en aspectos cognitivos y conductuales ligados al rol social de género. Las mujeres han mostrado mayores índices de catastrofización ante el dolor, unas estrategias de afrontamiento del dolor más comunicativas y solicitan ayuda profesional con mayor frecuencia⁽⁸⁹⁾ (fig. 8).



Figura 8. Factores asociados a las diferencias entre sexos halladas en los mecanismos de dolor.

1.7. LA INTERACCIÓN SEXO-EDAD EN EL DOLOR

Uno de los factores clave, que ha ayudado a enfocar el estudio de las posibles causas de esta mayor predisposición al dolor de las mujeres, es la edad. Pese a que el carácter sexual está determinado a nivel celular desde la concepción, durante la infancia la incidencia de dolor es comparable entre niñas y niños. Es en la pubertad cuando emergen estas diferencias, que se mantienen durante la etapa adulta⁽¹⁰²⁻¹⁰⁴⁾ (fig. 9).

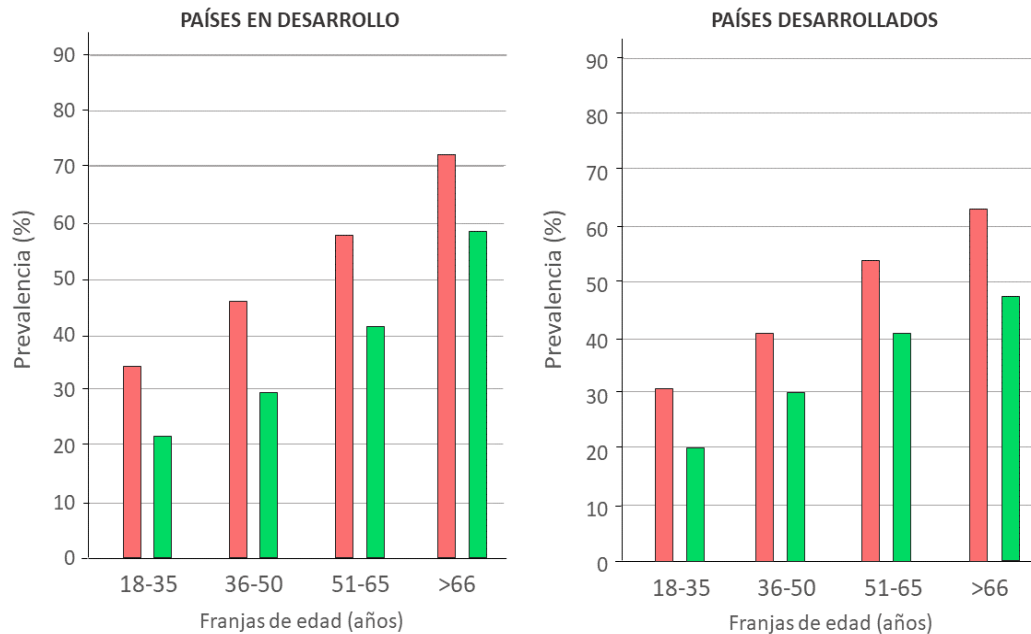


Figura 9. Prevalencia estimada del dolor crónico en población adulta femenina (color coral) y masculina (color verde), en países en desarrollo y países desarrollados. Adaptado de Tsang et al. (2008)

Paralelamente, estudios experimentales de grandes cohortes en población adulta sana, muestran una mayor sensibilidad al dolor (fig. 10) y peor modulación del dolor en el sexo femenino respecto al masculino. Diferencias que, de nuevo, emergen a partir de la pubertad.^(105,106)

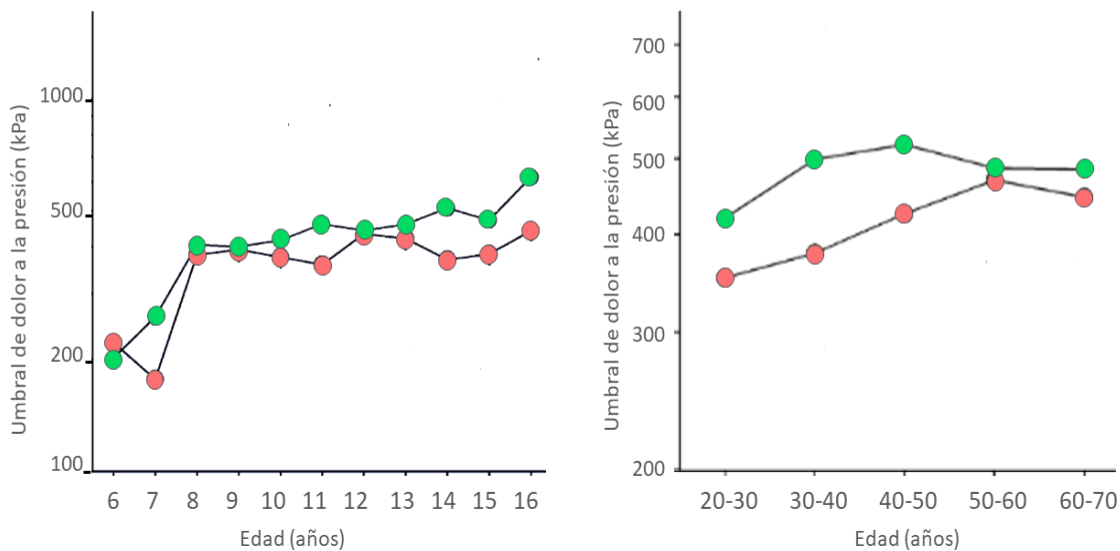


Figura 10. Umbrales de dolor a la presión tomados en cohortes sanas de distintas edades, en población femenina (color coral) y masculina (color verde). Adaptado de Magerl et al. (2010) y Blankenburg et al. (2010).

A nivel biológico, la pubertad en la mujer se caracteriza por la emergencia de las hormonas ováricas y, con ellas, la instauración de los ciclos menstruales. La menarquía o primera menstruación sucede generalmente entre los 12 y los 14 años. A partir de ese momento, los ciclos menstruales se mantienen durante la edad adulta de la mujer, interrumpidos tan solo por los períodos de embarazo y lactancia, hasta que se instaura la menopausia, normalmente en torno a los 45-55 años. En base a que las citadas diferencias entre sexos emergen en la pubertad y se mantienen durante las décadas de vida fértil de la mujer, se ha sugerido que las hormonas sexuales femeninas y los ciclos menstruales puedan ser un factor importante en la mayor vulnerabilidad del sistema nociceptivo y la mayor prevalencia del dolor crónico halladas en el sexo femenino. Sin embargo, se desconoce hasta qué punto la influencia de las hormonas sexuales en la sensibilidad al dolor puede explicar esta mayor predisposición al dolor en el sexo femenino.^(102,107,108)

1.8. HORMONAS SEXUALES, CICLO MENSTRUAL Y DOLOR

1.8.1. Influencia de las hormonas sexuales en los mecanismos de dolor

Las hormonas sexuales femeninas son secretadas por los ovarios y tienen un marcado rol reproductivo. Los estrógenos y la progesterona han sido las más estudiadas. Sus fluctuaciones desencadenan los eventos viscerales a nivel de los ovarios (ciclo ovárico) y del endometrio (ciclo uterino) que son necesarios para la concepción y la gestación. Además, tanto los estrógenos como la progesterona participan en la modulación del dolor, habiéndose objetivado su rol como neurotransmisores en distintos niveles del sistema nervioso periférico y central, y participando tanto en procesos de facilitación como de inhibición del dolor. Ha de señalarse también que las hormonas sexuales, si bien existen tanto en la fisiología femenina como en la masculina, participan de manera diferente en los mecanismos de dolor en cada uno de los sexos.^(109,110)

La hipótesis más plausible actualmente sugiere que el sistema nociceptivo femenino podría ser afectado por los momentos en los que los estrógenos y la progesterona sufren rápidas fluctuaciones, más que por la concentración neta de cada hormona. Por tanto, cobra especial relevancia el ciclo menstrual^(109,111,112) (fig. 11).

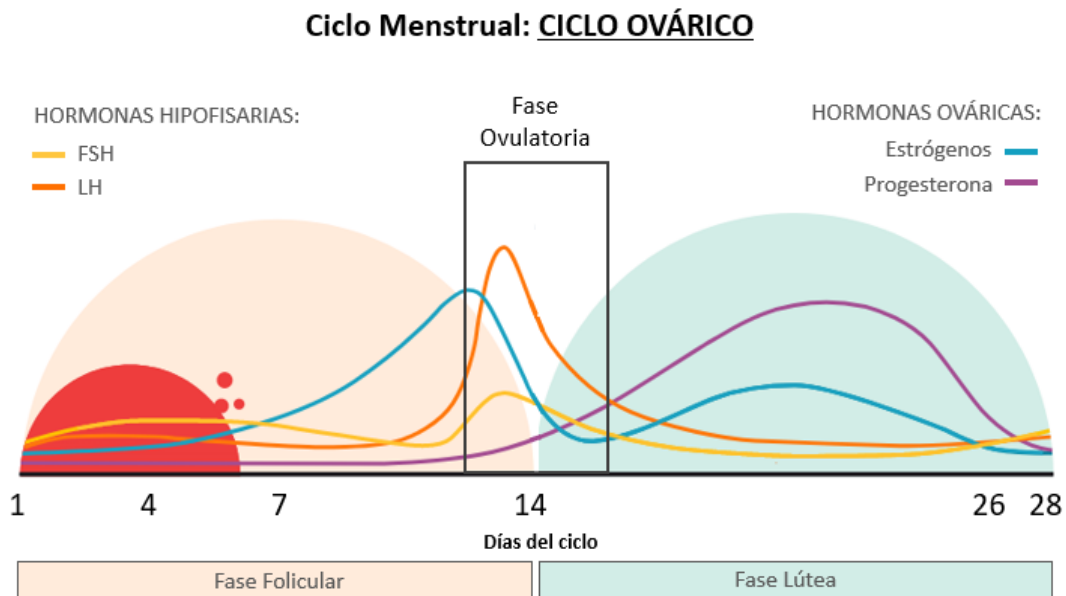


Figura 11. Ciclo ovárico. Fluctuaciones normales en los niveles de las hormonas hipofisarias y ováricas que acontecen de manera regular cada ciclo menstrual de 28 días.

1.8.2. Mecanismos de dolor a lo largo del ciclo menstrual

En mujeres con dolor crónico, tanto primario como secundario, es frecuente la exacerbación de sus síntomas, así como un aumento en su sensibilidad al dolor durante las fases premenstrual y menstrual del ciclo. Estas fases se caracterizan por el rápido descenso tanto de la progesterona como de los estrógenos (fig. 11). Es importante destacar que estos hallazgos no se reducen a las mujeres con dolor pélvico, sino que se dan también en otros cuadros como la fibromialgia, la migraña o el dolor temporomandibular, y tanto en localizaciones sintomáticas como asintomáticas.⁽¹¹³⁻¹¹⁵⁾ La investigación en animales ha hallado que las fases del ciclo condicionan la presentación de varios neuropéptidos nociceptivos en el ganglio de la raíz dorsal donde convergen las vísceras pélvicas.⁽¹¹⁶⁾ En base a estas evidencias, se ha sugerido que las fases del ciclo menstrual podrían influir en los mecanismos de dolor.

Por otro lado, en mujeres sanas no se ha encontrado este efecto del ciclo menstrual en la sensibilidad al dolor, mientras que los sistemas de inhibición descendente son más eficientes durante la ovulación.^(117,118) Estos hallazgos parecen indicar que los niveles de hormonas ováricas que caracterizan a cada fase del ciclo menstrual, y sus fluctuaciones, tienen un efecto diferente en mujeres sanas y en aquellas que ya presentan dolor nociplástico. Sin embargo, no existe suficiente evidencia para contrastar esta hipótesis.

El tratamiento hormonal, que es utilizado por millones de mujeres en todo el mundo con fines anticonceptivos y/o como tratamiento ginecológico o del dolor crónico, y que suprime la producción de hormonas ováricas,⁽¹¹⁹⁾ se ha relacionado con el desarrollo de síndromes de dolor crónico como endometriosis, vulvodinia o trastornos temporomandibulares.^(120,121) Una investigación halló que, en mujeres bajo terapia hormonal, la activación de los sistemas de inhibición descendente es más dependiente de la testosterona (como sucede en hombres), frente a las mujeres con ciclos menstruales naturales donde la testosterona no tuvo un rol significativo.⁽⁵⁹⁾ Paralelamente, dos estudios preclínicos recientes han podido objetivar que los mecanismos implicados en la transición al dolor nociplástico difieren entre hembras con ciclos reproductivos naturales y hembras ovariectomizadas (modelo utilizado en investigación con animales para simular la supresión de las hormonas ováricas que sucede en el tratamiento hormonal). Además, se ha identificado que, una vez instaurado el dolor nociplástico, la administración de estrógenos sólo consigue revertirlo en las hembras con ciclos reproductivos, y no así en las ovariectomizadas.^(93,122) Por otro lado, en revisiones

recientes, la terapia hormonal se ha asociado a una menor eficacia de los sistemas de inhibición descendente y a mayor riesgo de padecer dolor musculoesquelético crónico.^(123,124)

En su conjunto, la evidencia existente apunta hacia un papel importante de las hormonas ováricas y del ciclo menstrual en el dolor. No obstante, sus mecanismos de acción en el dolor nociplástico siguen siendo desconocidos, dada la gran carencia de estudios a lo largo del ciclo menstrual en mujeres con dolor crónico. El mayor obstáculo para el estudio del ciclo menstrual en esta población radica en que un elevado porcentaje de mujeres con dolor crónico sigue un tratamiento hormonal, con supresión de sus ciclos y sus menstruaciones, para el alivio del dolor.^(119,125)

1.8.3. Fase de menstruación

Las hormonas ováricas, con sus fluctuaciones, guían los cambios que tienen lugar en el endometrio a lo largo del ciclo uterino (fig. 12). El endometrio es renovado en su totalidad cada ciclo, y dicho proceso se divide en 3 fases diferenciadas: fase proliferativa, fase secretora y fase de menstruación. El momento en el que comienza el sangrado menstrual se considera el día 1 de cada ciclo, y en esta fase de menstruación se elimina progresivamente el contenido endometrial que fue creado el ciclo previo, quedando únicamente una fina capa de tejido endometrial localizada en la capa más basal, a partir de la cual se inicia la regeneración de un nuevo tejido. Entre los días 4 a 7, el tejido endometrial basal se ha reepitelizado y comienza la fase proliferativa, guiada por la producción ovárica de estrógenos. Éstos estimulan la actividad mitótica de las glándulas endometriales y la angiogénesis que dará lugar a las arteriolas espirales. Esta fase continúa hasta que se produce un descenso en los estrógenos y un ascenso de las hormonas pituitarias LH y FSH, para la liberación del óvulo por el ovario (ovulación). El cuerpo lúteo del ovario, tras la liberación del óvulo, secreta progesterona y estrógenos. La progesterona da lugar a la fase secretora del ciclo endometrial. En su presencia, las glándulas endometriales comienzan su actividad de secreción y las arteriolas adquieren su espiralización, aumentando el flujo sanguíneo en el endometrio, mientras los estrógenos mantienen la actividad mitótica en los tejidos. Durante esta fase secretora, la capa funcional del endometrio se engrosa hasta alcanzar 5-6 mm, con una gran presencia de glucógeno, lípidos y proteínas en su secreción mucosa, preparado para la implantación y nutrición de un óvulo fecundado. En ausencia de fecundación, el cuerpo lúteo del ovario involuciona, dejando de producir

progesterona y estrógenos. La caída en los niveles de estas hormonas tiene lugar el día 26 del ciclo y la disminución de progesterona se acompaña de la producción local de células inmunes (leucotrienos), junto a prostaglandinas que median el espasmo de las arteriolas. Ante la consecuente isquemia, la capa funcional del endometrio y las paredes de las arteriolas se necrosan, generándose un contenido formado por la sangre de dichos vasos junto al tejido endometrial necrótico, que será expulsado durante la fase de menstruación. Este proceso de necrosis y escaras no sucede en todo el endometrio al mismo tiempo, sino que tiene lugar por zonas, tardando en completarse de 3 a 5 días. La fase menstrual se objetiva cuando la primera parte de este contenido comienza a ser expulsado mediante el sangrado vaginal.⁽¹²⁶⁻¹²⁸⁾

El contenido de la menstruación, que normalmente supone un volumen total de 30-40 ml, incluye sangre, fluido seroso y tejido endometrial necrótico, junto a células inmunes y una gran cantidad de prostaglandinas y fibrolisinas. Estas últimas enzimas presentes en el sangrado evitan la coagulación, fluidificando el contenido menstrual para facilitar su expulsión. La fase de menstruación se prolonga mientras se completa el proceso de necrosis y escaras en todo el endometrio, la expulsión de los productos de desecho de dichos procesos, y la reepitelización de la capa basal del endometrio.^(126,128)

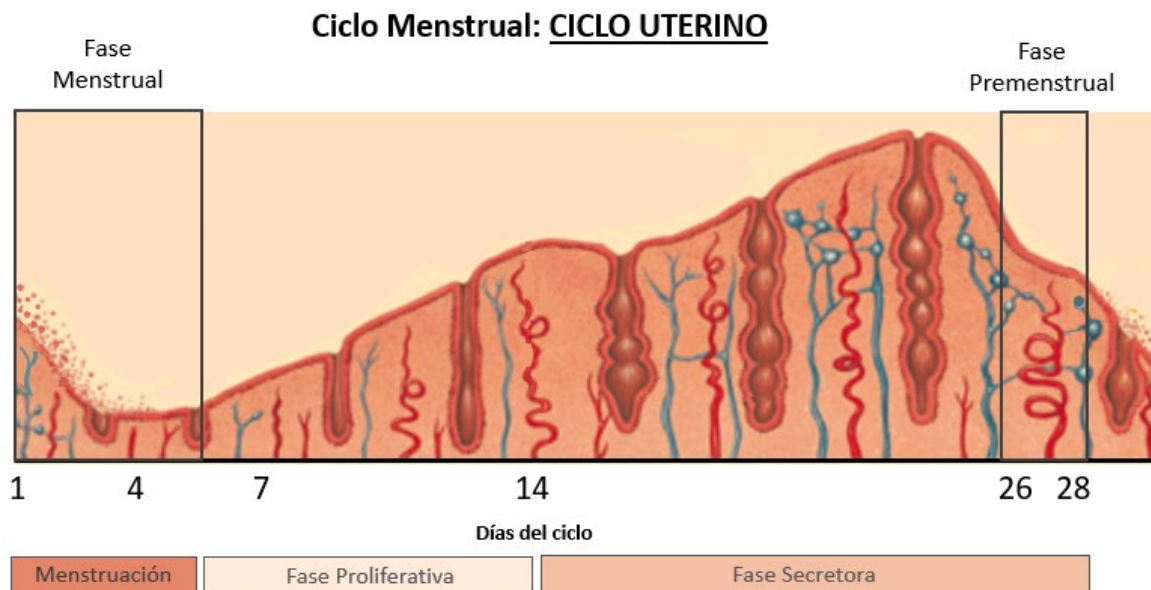


Figura 12. Ciclo uterino o endometrial. Cambios del endometrio a lo largo del ciclo menstrual, guiados por los estrógenos y la progesterona. Se indican las fases premenstrual y menstrual por el componente nociceptivo asociado a la degeneración y eliminación del endometrio.

Pese a que toda esta complejidad de eventos a nivel molecular y tisular en el endometrio es fisiológica, existe una gran incidencia de alteraciones del ciclo uterino entre las mujeres, principalmente en cuanto a la fase de menstruación. Entre ellas destacan el sangrado uterino anormalmente aumentado durante la menstruación (más de 80 ml) y el sangrado uterino en períodos no menstruales del ciclo, habitualmente co-existentes y padecidos por un 20% de las mujeres en edad fértil. Por otro lado, entorno a un 30% de las mujeres padecen el síndrome premenstrual, que consiste en una serie de síntomas de fatiga y malestar a nivel mental, físico y emocional durante los días inmediatamente previos a la menstruación, coincidiendo con el descenso en los niveles de progesterona.⁽¹²⁹⁾ Sin embargo, la alteración más prevalente, que puede o no asociarse a cualquiera de las anteriormente citadas, es el dolor menstrual.

CONSIDERACIONES EVOLUTIVAS

Varios aspectos sugieren que el proceso de la menstruación puede suponer un contexto vulnerable para el sistema nociceptivo. A nivel evolutivo, el ciclo reproductivo femenino en los primates superiores y en la especie humana se ha diferenciado respecto a la mayoría de los mamíferos placentarios. Una de las diferencias más importantes es la presencia de menstruación o sangrado menstrual, y por ello al ciclo reproductivo de la mujer se le denomina ciclo menstrual. Las teorías evolutivas sugieren que el sangrado menstrual es el subproducto de la decidualización (capacidad del endometrio para promover la gestación autónomamente en determinados momentos del ciclo en los que está más preparado, que no limita la cópula a una fase de celo y evita los embarazos no exitosos). Esta evolución habría promovido la especialización de las hormonas ováricas y de las células endometriales, para garantizar la supervivencia de la especie mediante una reproducción más segura para el cuerpo de la mujer. A su vez, el sistema inmune, que cumple una función crucial en la decidualización y en la renovación cíclica del endometrio, habría tenido que adaptarse también para permitir esta evolución. Teniendo en cuenta la influencia de las interacciones neuro-inmunes y neuro-endocrinas en el sistema nociceptivo y ante la elevada prevalencia de dolor crónico relacionado con las vísceras reproductivas de la mujer, y a su vez con la menstruación, la ciencia filogenética sugiere que esta especialización del ciclo menstrual en la especie humana podría no estar completamente evolucionada o perfeccionada y la menstruación podría ser el contexto más vulnerable.^(112,128,130)

Además, durante el último siglo la vida reproductiva de la mujer ha registrado una disminución importante en el número de hijos. Este hecho no sólo tiene una clara repercusión en la esfera psicosocial de la mujer, sino también un importante impacto a nivel biológico. En concreto, en el año 1919, la mujer vivía un promedio de 40 ciclos menstruales y menstruaciones a lo largo de toda su vida. En el año 2019, el promedio se estimó en 400. Dado que los ciclos menstruales suponen escenarios cambiantes a nivel neuro-endocrino y neuro-inmune, y la menstruación es un foco nociceptivo recurrente, podría sugerirse que este aumento tan dramático en su frecuencia de presentación, alcanzado en un tiempo tan corto si tenemos en cuenta los miles de años de evolución de la especie humana, esté influyendo en la mayor predisposición al dolor de la mujer.^(112,130,131) De hecho, un estudio de cohortes ha podido evidenciar que la severidad del dolor menstrual, evaluada a la misma edad en todas las participantes, fue mayor en las cohortes nacidas en 1982 frente a las nacidas en 1972 y 1962.⁽¹³²⁾ El hecho de que las mujeres con dolor crónico con frecuencia perciben un alivio importante o incluso la desaparición completa de sus síntomas durante los embarazos, sustentaría dicha hipótesis.⁽¹⁰⁹⁾ No obstante, son necesarios más estudios que aclaren la relación existente entre las fluctuaciones hormonales del ciclo menstrual, el proceso uterino de la menstruación, el factor inmune implicado en estos procesos viscerales y el dolor crónico. El estudio de los mecanismos de dolor a lo largo del ciclo menstrual puede ayudar a esclarecer esta laguna de conocimiento.

1.9. DISMENORREA

La menstruación dolorosa se denomina dismenorrea, y con frecuencia el dolor se acompaña de otros síntomas vegetativos como fatiga, náusea, sudoración o diarrea. Más del 50% de las mujeres en edad fértil padece dolor menstrual (fig 13), y el 20% lo sufren con una severidad sintomática que llega a impedirles la asistencia a su actividad académica o laboral, varios días cada mes.^(133,134)

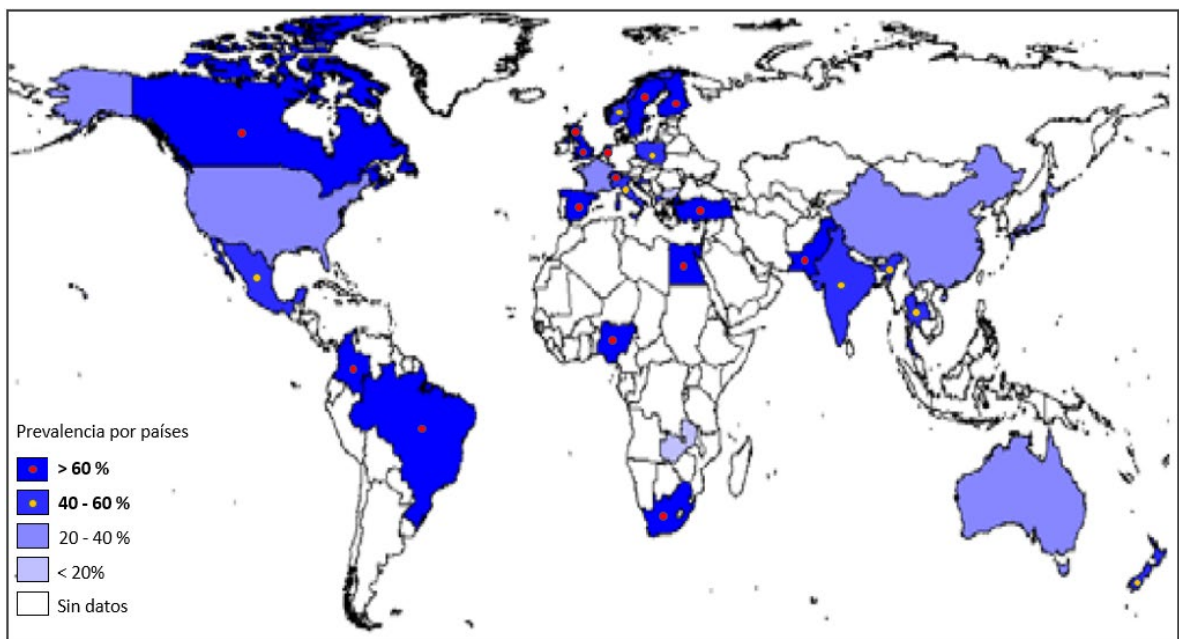


Figura 13. Datos estimados de prevalencia del dolor menstrual a nivel mundial, donde puede apreciarse que la dismenorrea afecta a más de 6 de cada 10 mujeres en edad fértil en la mayor parte de los países en los que se ha estudiado, mientras que en muchos países no ha sido investigada. Adaptado de Latthe et al. (2006).

1.9.1. Clasificación

La dismenorrea tiene 3 presentaciones clínicas distintas, que se expondrán en este orden:

- **Dismenorrea comórbida**, cuando no existe patología ginecológica pero sí otra patología o síndrome de dolor crónico, pudiendo haber dolor en cualquier momento del ciclo y no sólo en la fase menstrual;
- **Dismenorrea secundaria**, cuando el dolor menstrual es secundario a una lesión o patología ginecológica, pudiendo haber dolor y sangrado en cualquier momento del ciclo y no sólo en la fase menstrual;
- **Dismenorrea primaria**, cuando no existe patología ginecológica ni otro cuadro de dolor crónico, limitándose el dolor a los días menstruales.

Pese a que la **dismenorrea comórbida** es frecuente en un gran número de síndromes de dolor crónico, no ha sido apenas investigada. Hace una década, se postuló la influencia de la dismenorrea en la exacerbación de otros cuadros de dolor visceral crónico, como el intestino irritable o la vejiga dolorosa. Se denominó “hiperalgesia viscerovisceral” o “sensibilización visceral cruzada” a esta facilitación recíproca del dolor y la hiperalgesia entre las vísceras pélvicas, explicándola en base a su convergencia de vías nociceptivas aferentes a nivel del asta dorsal⁽¹³⁵⁾ (fig. 14). Otros estudios han confirmado la contribución de la dismenorrea a los mecanismos de facilitación del dolor, observando que la hiperalgesia es mayor en mujeres con vejiga dolorosa o intestino irritable que cursan con dismenorrea, frente a las que no padecen dismenorrea añadida.⁽¹³⁶⁻¹³⁸⁾

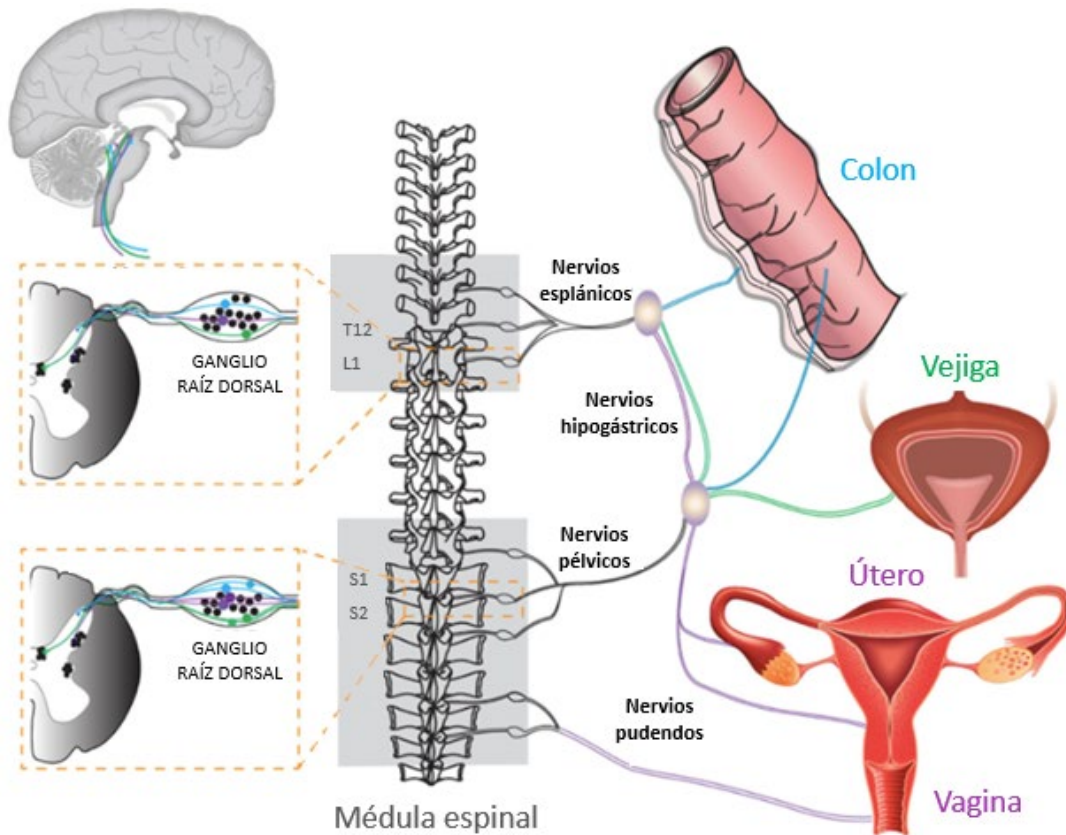


Figura 14. Representación de las aferencias nociceptivas de las vísceras pélvicas y su convergencia espinal.

A su vez, el dolor de origen visceral, que es referido a las estructuras somáticas con las que converge a nivel presináptico (fig. 15), provoca hiperalgesia en dichas estructuras somáticas.^(71,139) Durante los últimos años ha podido evidenciarse que la dismenorrea es también comórbida en otros síndromes de dolor crónico no localizados en la región pélvica, como la fibromialgia, la migraña o el dolor musculoesquelético, en los que están presentes mecanismos centrales de facilitación del dolor.^(71,140,141) Además, en todos ellos es frecuente la exacerbación del cuadro clínico durante la menstruación y el tratamiento hormonal, supresor del ciclo menstrual y de la menstruación, disminuye la severidad del dolor crónico.

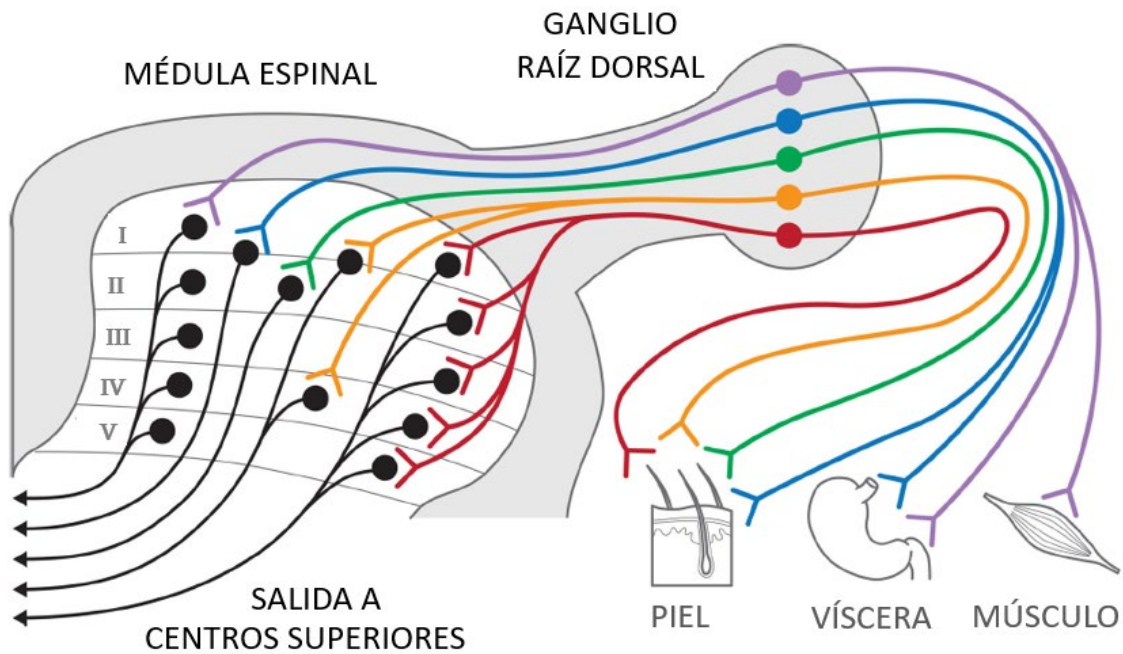


Figura 15. Convergencia de las aferencias nociceptivas procedentes de tejidos viscerales y somáticos en el asta dorsal de la médula espinal. Corte transversal del asta posterior de la médula espinal, mostrando las distintas láminas en las que se organizan las aferencias provenientes de los distintos tejidos y los núcleos neuronales en el ganglio de la raíz dorsal. Las aferencias compartidas por los tejidos viscerales y musculares se representan en color morado. Adaptado de Gregus et al. (2021).

Los datos más actuales señalan que por cada mujer con dolor crónico que no padece dismenorrea, hay 2,5 mujeres con dolor crónico y dismenorrea.^(138,142,143) Un estudio reciente ha evidenciado que la hiperalgesia está aumentada en mujeres con fibromialgia y dismenorrea, frente a mujeres con fibromialgia sin dismenorrea, y en otra investigación las mujeres con dismenorrea primaria han mostrado una mayor incidencia de dolor musculoesquelético.^(140,144) En base a ello, se sugiere que la menstruación supone un contexto nociceptivo para las mujeres con dolor crónico, probablemente mediado por la facilitación central de los mecanismos de dolor. Adicionalmente, las hormonas sexuales femeninas parecen ejercer un rol importante también en los mecanismos de dolor a nivel periférico.^(93,145) Por tanto, dada la convergencia viscerosomática y viscerovisceral de las aferencias nociceptivas primarias, tanto el contexto hormonal de la fase menstrual del ciclo como la nocicepción uterina podrían manifestarse en un mayor efecto hiperalgésico regional o segmentario, en las estructuras convergentes a nivel medular con el útero.^(135,146) Sin embargo, la implicación de la dismenorrea en la alteración de los mecanismos de dolor a nivel central y periférico en las mujeres con dolor crónico apenas se ha estudiado.

Por otro lado, la **dismenorrea secundaria** es el síntoma patognomónico de las patologías ginecológicas como la endometriosis. La endometriosis consiste en el crecimiento patológico de tejido endometrial fuera del útero y se estima que afecta a 1-2 de cada 10 mujeres. Dentro de la entidad del dolor crónico, la endometriosis es uno de los síndromes más prevalentes e incapacitantes y con frecuencia se asocia al desarrollo de comorbilidades. Pese a que la endometriosis no cursa con dismenorrea en todas las mujeres, la severidad de la patología en cuanto a la infertilidad, el dolor crónico, la dispareunia (dolor durante la penetración sexual), la hipertonía del suelo pélvico, y la recurrencia de los quistes tras la excisión quirúrgica, es muy superior en las mujeres que presentan dismenorrea. En ellas se ha hallado una hiperalgesia generalizada, indicativa de que no solo los mecanismos patofisiológicos generadores de nocicepción a nivel periférico, sino también los mecanismos centrales de facilitación del dolor, están implicados en la gran afectación de la calidad de vida en las mujeres con dismenorrea secundaria.^(147,148)

Por el contrario, la **dismenorrea primaria** (DP) sucede en mujeres aparentemente sanas, sin que pueda objetivarse patología pélvica subyacente.⁽¹⁴⁹⁾ A nivel sintomático, la diferencia principal con respecto a la dismenorrea secundaria y a la dismenorrea comórbida es que, en las mujeres con DP, el dolor se limita a la fase menstrual del ciclo. Sin embargo, prácticamente la totalidad de las mujeres que son diagnosticadas de dolor crónico secundario a endometriosis, ya padecían DP desde la pubertad.⁽¹⁵⁰⁻¹⁵²⁾ En la actualidad se baraja la hipótesis de que los mecanismos centrales de facilitación del dolor podrían estar presentes en las mujeres con dismenorrea primaria (tema al que se dedica la presente investigación), pudiendo predisponer no solo al desarrollo de endometriosis, sino también de otros síndromes de dolor crónico.⁽¹⁴²⁾

1.9.2. Tratamiento de la dismenorrea

Respecto al tratamiento de la dismenorrea, en todas sus presentaciones -primaria, secundaria y comórbida- se recomienda la terapia hormonal. Sin embargo, no es efectiva en todas las mujeres, o sólo consigue un alivio parcial del dolor.^(134,153,154) Por otro lado, el mecanismo de acción de la terapia hormonal consiste en la supresión del ciclo reproductivo, con el impacto que ello acarrea para la fertilidad y la libido, junto a los riesgos que supone a nivel cardiovascular, de salud mental y un aumento de la probabilidad de desarrollar endometriosis.⁽¹²¹⁾ Además, aunque se han observado cambios funcionales y estructurales en el cerebro de las mujeres que siguen este tratamiento, se desconocen sus mecanismos de acción sobre la plasticidad del sistema nociceptivo.⁽¹²⁵⁾ Complementariamente, los antiinflamatorios no esteroideos son los más utilizados para el alivio sintomático o puntual del dolor menstrual, inhibiendo la síntesis de prostaglandinas. Pese a ello, no consiguen un alivio suficiente de la dismenorrea severa, y en un 20% de las mujeres ni siquiera resultan parcialmente efectivos.⁽¹⁵⁵⁾

Aunque la investigación sobre los mecanismos de dolor ha avanzado sustancialmente durante las últimas décadas, no ha habido ningún adelanto en cuanto al tratamiento de la dismenorrea. El conocimiento de los mecanismos de dolor que la subyacen es esencial para poder plantear estrategias terapéuticas eficaces y con menor impacto para el organismo y la calidad de vida de la mujer frente a las actuales.

1.10. DISMENORREA PRIMARIA

La dismenorrea primaria (DP) se caracteriza por el dolor recurrente que acontece durante la menstruación, en mujeres aparentemente sanas.^(149,156) Se considera un síndrome de dolor crónico primario,⁽⁵⁾ dado que la nocicepción asociada a los procesos fisiológicos del endometrio, en condiciones saludables del sistema nociceptivo, no supone una experiencia consciente de dolor.

Pese a la ausencia de patología, en mujeres con DP se dan contracciones uterinas anormales durante la fase de menstruación, junto a alteraciones en la perfusión sanguínea e hipoxia a nivel intrauterino, que explican los dolores de tipo espasmódico⁽¹⁵⁷⁾. Los niveles aumentados de prostaglandinas y factores de activación plaquetaria, sustancias mediadoras de la inflamación, que se hallan en el flujo menstrual de las mujeres con DP, han mostrado asociación con las contracciones uterinas dolorosas⁽¹⁴⁹⁾ (fig. 16). Sin embargo, estos hallazgos no han podido ser explicados en base a causas orgánicas subyacentes, y los fármacos que inhiben la síntesis de las prostaglandinas no siempre son eficaces en el alivio del dolor menstrual.⁽¹⁵⁵⁾

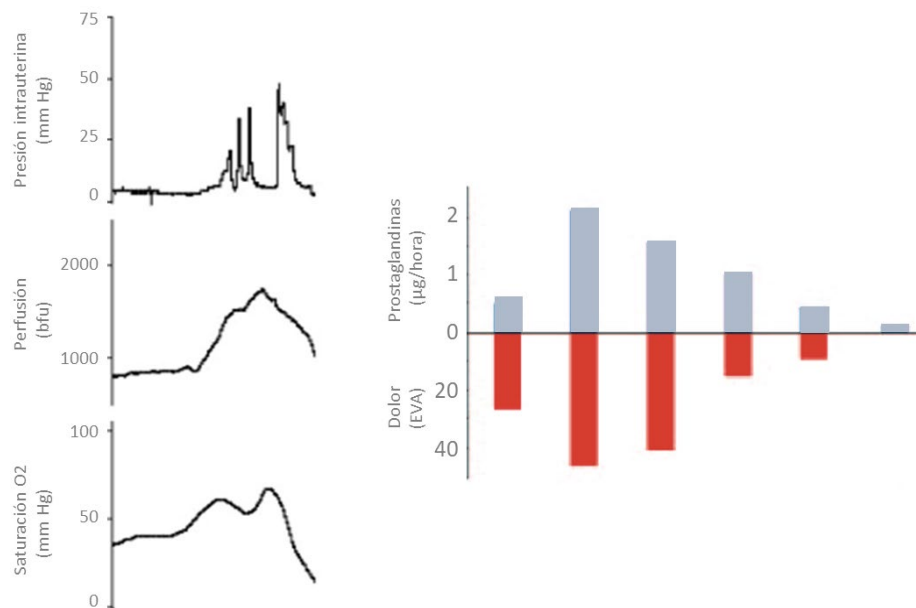


Figura 16. Parámetros de la contracción uterina dolorosa. Parámetros cuantificados de hipercontractilidad (presión) e isquemia (perfusión y saturación de oxígeno) medidos a nivel intrauterino durante una contracción uterina dolorosa provocada en una rata (izquierda). Parámetros cuantificados de concentración de prostaglandinas en el flujo menstrual e intensidad del dolor percibido durante una contracción espontánea en una mujer con dismenorrea (derecha). Adaptado de Hellman et al. (2017) y Dawood (2006).

Generalmente, la dismenorrea primaria emerge en la pubertad, durante los primeros ciclos menstruales. Aunque las cifras epidemiológicas son heterogéneas, se estima que afecta al 90% de las adolescentes y a más del 50% de las mujeres en edad fértil. Ha podido observarse que su incidencia disminuye con la edad y que esta disminución se asocia a los embarazos y partos. Sin embargo, las cifras más actuales indican que dos de cada tres mujeres continúan padeciendo dismenorrea primaria en la edad adulta. En ellas, además, es frecuente el desarrollo de otros cuadros de dolor crónico a partir de los 30-40 años.^(133,150,151) Tanto la duración como la severidad de la dismenorrea primaria han mostrado asociación con ciertas alteraciones halladas a nivel neuroendocrino⁽¹⁵⁸⁾ y en la conectividad funcional de los centros superiores del sistema nervioso central.^(159,160) Sin embargo, no se han explorado los mecanismos de dolor en relación con la duración de la historia de dolor menstrual.

La evidencia acerca de los mecanismos de dolor en DP es controvertida. Por una parte, se ha observado una mayor sensibilidad al dolor, así como mayor intensidad y duración del dolor inducido experimentalmente mediante estímulos nocivos frente a las mujeres sanas sin DP.^(16,111) Estos hallazgos sugieren que el dolor de la DP es nociplástico, mediado por mecanismos centrales de facilitación del dolor. Sin embargo, según los estudios más recientes, las mujeres jóvenes con DP muestran unos mecanismos de modulación del dolor conservados.^(136,161) Por otro lado, no existen apenas datos acerca de la influencia de las fases del ciclo menstrual en el procesamiento del dolor de estas mujeres.

De manera complementaria a la cuantificación de la función sensorial, el estudio de la distribución del dolor clínico y del dolor inducido por presión está permitiendo investigar los mecanismos que subyacen a la localización y expansión del dolor, y al dolor referido.^(39,162,163) La dismenorrea primaria es un dolor visceral referido a las estructuras somáticas del bajo abdomen, extendiéndose a la región lumbar y a las ingles.^(156,164) Además, en pacientes con otros síndromes de dolor crónico, la existencia previa de dismenorrea primaria se ha asociado a una mayor expansión de las áreas de dolor propias de dichos síndromes.^(143,152) En cuanto a la distribución del dolor inducido experimentalmente, sólo ha sido investigada en un estudio en mujeres con DP, mediante la estimulación mecánica directa del cuello del útero, concluyéndose que muestran mayores áreas de dolor frente a las mujeres sanas sin dolor menstrual.⁽¹⁶⁴⁾ No obstante, durante la última década se han desarrollado y estandarizado métodos menos invasivos para la provocación experimental de dolor. Entre ellos, el dolor inducido por presión en el tejido muscular ha demostrado ser útil en la

identificación de mecanismos de facilitación central del dolor en síndromes de dolor crónico primario como la fibromialgia, y en otros contextos de dolor musculoesquelético.^(67,163) Sin embargo, no se ha explorado la distribución del dolor inducido por presión en dismenorrea primaria. Además, existen indicios de que una mayor expansión del dolor podría estar asociada a una menor eficiencia de los sistemas de analgesia endógenos.⁽³⁹⁾ Por lo tanto, investigar la distribución del dolor menstrual, y su modulación ante otro dolor inducido por presión, podría aportar información sobre el estado de los sistemas de analgesia endógenos en las mujeres con DP.

Por último, el componente emocional es relevante en los síndromes de dolor crónico y podría también estar presente en este síndrome. Según las revisiones sistemáticas más recientes, las mujeres con DP muestran mayores niveles de ansiedad, depresión y estrés frente a las mujeres sanas sin dolor menstrual.^(16,133) Sin embargo, la posible asociación de los mecanismos de dolor con la esfera emocional en la DP no ha sido apenas estudiada. Más aún, se desconoce si el ciclo menstrual, la edad o la duración de la historia de dolor influyen en el estado emocional de estas mujeres.

2. JUSTIFICACIÓN

Pese a que la DP afecta a más de la mitad de las mujeres en edad fértil a nivel mundial, menos del 0,1% de la investigación se ha dedicado a su estudio. Por el contrario, el dolor menstrual ha sido considerado clásicamente un síntoma normal y fisiológico para la condición femenina. Consciente de ello, la IASP ha remarcado la necesidad de comprender los mecanismos que subyacen a la dismenorrea.^(15,165,166)

Durante las últimas décadas se han desarrollado y estandarizado métodos que permiten evaluar la función somatosensorial en humanos de un modo fiable y no invasivo, cuya aplicación permite identificar algunos de los mecanismos de dolor que han mostrado estar implicados en el dolor nociplástico. La recurrencia del dolor, característica de la DP, la convierte en un síndrome de especial interés para el estudio de la transición y desarrollo del dolor nociplástico. Además, la DP se asocia a una mayor probabilidad de desarrollar otros síndromes de dolor crónico a medio y largo plazo, por lo que se hace preciso conocer la influencia de la duración de la historia de DP en los mecanismos de dolor subyacentes.

Paralelamente, las diferencias halladas entre el sexo masculino y el femenino en el impacto del dolor han puesto de manifiesto la necesidad de estudiar los mecanismos de dolor propios de este último. Concretamente, cobra especial relevancia el ciclo menstrual, cuya implicación en el dolor apenas ha sido investigada y, sin embargo, su supresión mediante terapia hormonal es el tratamiento de primera línea en muchos de los cuadros de dolor crónico.⁽¹¹⁹⁾

En este escenario, donde el sexo femenino, su naturaleza cíclica y el dolor menstrual, han sido históricamente desconsiderados por la ciencia, es más que necesaria su investigación para conocer los mecanismos y factores implicados en la experiencia de dolor de la mujer. El fin último es posibilitar unas estrategias terapéuticas individualizadas y lo más efectivas posibles para toda la población.

3. HIPÓTESIS

Se planteó la hipótesis de que las mujeres con DP, en comparación con mujeres sanas sin dolor menstrual o con niveles mínimos de dolor, mostrarían hiperalgesia generalizada, mayor sumación temporal del dolor y áreas de dolor más expandidas inducidas por presión, así como mayores niveles de depresión, ansiedad y estrés, a lo largo del ciclo menstrual y más notablemente durante la menstruación.

Además, se hipotetizó que las mujeres con una historia más larga de DP presentarían mayores manifestaciones de mecanismos de dolor alterados respecto a las mujeres más jóvenes con una historia de dolor más corta.

4. OBJETIVOS

Los objetivos de esta investigación fueron:

1. Cuantificar la sensibilidad al dolor, la sumación temporal del dolor, la distribución del dolor inducido por presión, y el dolor residual tras retirar la estimulación nociva, en mujeres con DP y en mujeres sanas, para conocer los mecanismos de dolor que subyacen al dolor menstrual.

2. Medir la influencia del ciclo menstrual en los mecanismos de dolor estudiados, identificando las posibles diferencias entre mujeres con DP y mujeres sanas en cada una de las fases seleccionadas, sintomáticas y asintomáticas, del ciclo.

3. Evaluar los parámetros de intensidad, frecuencia, distribución y calidad del dolor durante la fase menstrual del ciclo, así como cuantificar la modulación del dolor menstrual presente antes y después de haber aplicado la estimulación nociva.

4. Observar el impacto de los años transcurridos desde la menarquía (duración de la historia menstrual), en los mecanismos de dolor y en los parámetros de dolor menstrual explorados.

5. Cuantificar los niveles de ansiedad, depresión y estrés en ambos grupos de mujeres a lo largo del ciclo menstrual, explorando también su posible relación con los mecanismos de dolor, con los parámetros del dolor menstrual estudiados y con la duración de la historia menstrual.

5. MATERIALES Y MÉTODOS

5.1. DISEÑO

Se realizó un estudio observacional prospectivo de casos y controles. Se obtuvo la autorización del Comité de Ética de Investigación de Aragón (C.P. – C.I. PI15/0124) de acuerdo con la declaración de Helsinki. Todas las participantes firmaron el consentimiento informado (ANEXO I) por escrito y completaron idénticos procedimientos.

5.2. POBLACIÓN DE ESTUDIO

Las participantes fueron reclutadas en la comunidad local, a través de carteles informativos y folletos colocados en universidades y centros de salud, informando sobre los principales criterios de inclusión: (i) mujeres sanas, con ciclos menstruales regulares, de entre 18 y 45 años; ⁽¹⁶⁷⁾ que no hubiesen estado embarazadas, en posparto, en periodo de lactancia o utilizando anticonceptivos hormonales durante el último año; y (iii) que presentasen dolor menstrual severo o dolor menstrual ausente. A las personas que se ofrecieron como voluntarias se les pidió que completaran tres cuestionarios para evaluar los criterios de selección. El primero recogió datos demográficos (fecha de nacimiento, raza, altura y peso -utilizados para calcular el índice de masa corporal- y nivel educativo) y ginecológicos (edad de la menarquía, historia de uso de anticoncepción hormonal, embarazos, partos, antecedentes de patologías o disfunciones pélvicas, duración habitual de los ciclos menstruales, duración habitual del sangrado menstrual, e intensidad y duración habitual del dolor menstrual). El segundo cuestionario se extrajo de la declaración de consenso publicada por los consorcios EUROPAIN y NEUROPAIN, ⁽¹⁶⁸⁾ mediante el cual se evalúa exhaustivamente el estado de salud y la incidencia del dolor, para garantizar la participación como población sana en estudios basados en mediciones somatosensoriales. Por último, en esta primera fase de selección, las voluntarias completaron la versión española de la Escala de Depresión, Ansiedad y Estrés (DASS-21). ⁽¹⁶⁹⁾

Los criterios de inclusión adicionales para el grupo de mujeres con DP fueron: (i) presentar dolor menstrual severo durante al menos dos días en cada periodo, por encima de 60 mm en una escala visual analógica (EVA) de 0 a 100 mm, con impacto en las actividades de la vida diaria y necesidad de ingesta de analgésicos durante la menstruación, siendo éste el patrón general desde la menarquía;^{(74,170) (167)} ciclos menstruales regulares de 24 a 32 días de duración; (iii) ausencia de dolor fuera de la menstruación; y (iv) ovulación confirmada.⁽¹⁷¹⁾ Los criterios de exclusión fueron: (i) índice de masa corporal superior a 25 kg/m², que podría repercutir en la sensibilidad al dolor por presión;^{(172) (167)} antecedentes de endometriosis, patología pélvica o síntomas de dolor pélvico crónico como dolores vesicales, intestinales, vulvares, vaginales, dolor durante la micción o la defecación, dispareunia, dolor abdominal, lumbar, de la cintura pélvica o del suelo pélvico; y (iii) no cumplir con los criterios citados para ser consideradas como población sana en los estudios basados en la evaluación de la función somatosensorial (es decir, tener antecedentes de cualquier trastorno crónico a nivel urológico, ginecológico, gastrointestinal, cardiovascular, respiratorio, neurológico, metabólico, musculoesquelético, psicológico, psiquiátrico o de dolor; haber sufrido algún dolor o haber tomado analgésicos durante más de 3 días aislados o consecutivos en los últimos 3 meses por cualquier causa -excepto el dolor menstrual según los objetivos de esta tesis-; abuso de alcohol, uso de drogas o medicación habitual;⁽¹⁶⁸⁾ y puntuaciones superiores a 16/21 en cualquiera de las subescalas de depresión, ansiedad o estrés del DASS-21, según los valores de corte considerados normales en el manual de la escala.)⁽⁶²⁾

Los criterios de selección para el grupo de controles sanas (CN) comprendían todos los citados para el grupo de DP. Sin embargo, las CN debían informar de la ausencia de dolor menstrual o bien de un dolor menstrual leve (inferior a 30 mm en una EVA de 100 mm) como patrón general desde la menarquía, sin ninguna limitación de la vida diaria ni consumo de analgésicos.^(74,170)

Una vez superados estos criterios iniciales y antes de ser incluidas como participantes en la investigación, las voluntarias potencialmente elegibles se sometieron a un período de evaluación durante dos ciclos menstruales, para confirmar prospectivamente el cumplimiento de los criterios de selección. Tras una sesión de instrucción individual con la investigadora, se pidió a las mujeres que rellenaran diariamente un cuestionario autoadministrado que incluyó la intensidad promedio y la intensidad máxima del dolor en una EVA de 100 mm, el sangrado menstrual (presencia/ausencia) y los resultados del test de ovulación. Para esto último, las voluntarias utilizaron kits de predicción de la ovulación, que detectan el aumento de concentración de la hormona luteinizante en orina

(One Step®). Estos kits fueron facilitados por la investigadora principal y las voluntarias los realizaron una vez al día desde el décimo hasta el vigésimo día de cada ciclo menstrual, ya que se espera que la ovulación se produzca entre los días 14 y 16 del ciclo, pero se ha encontrado una variabilidad considerable.⁽¹⁷¹⁾ Las voluntarias fueron seleccionadas si, durante los dos ciclos menstruales consecutivos evaluados prospectivamente, presentaron ciclos regulares con una duración de entre 24 y 32 días, con ovulación confirmada, intensidades y frecuencia del dolor menstrual según los valores expuestos anteriormente para los grupos DP y CN, así como sin presentar dolor, sangrado ni ingesta de analgésicos fuera de la menstruación. Además, las voluntarias que cumplieron estos criterios para el grupo CN fueron evaluadas individualmente mediante algometría, siguiendo las citadas recomendaciones expuestas por los consorcios EUROPAIN y NEUROPAIN.⁽¹⁶⁸⁾ Para ello, se evaluaron los umbrales de dolor a la presión en la eminencia tenar de ambas manos y se contrastaron con los datos normativos publicados por la Red de Investigación Alemana del Dolor Neuropático, que se obtuvieron en mujeres caucásicas con valores diferenciados según la edad.⁽¹⁰⁵⁾ Se estableció la exclusión de las mujeres que presentaron umbrales de dolor a la presión anormales (± 50 kPa por encima de los valores normativos del rango medio), para evitar el riesgo de incluir a voluntarias con cualquier tipo de disfunción sensorial no reconocida como participantes sanas en el grupo control.

5.3. TAMAÑO MUESTRAL

Se realizó el cálculo del tamaño muestral con G*Power (v3.1.9.2; Heinrich-Heine-University, Dusseldorf, Alemania) para realizar un ANOVA de medidas repetidas entre 2 grupos durante las 3 fases del ciclo menstrual. Se seleccionó una potencia del 80% y un valor de alfa de 0,05 para detectar un tamaño de efecto medio ($f=0,3$). Según los requisitos, se necesitaban 56 participantes (28 por grupo). Sin embargo, se pretendió llegar a 30 participantes con DP y 30 CN, con la intención de formar, dentro de cada grupo, 3 subgrupos según la duración de la historia menstrual, con una distribución homogénea de 10 participantes en cada uno de los subgrupos. En consecuencia, las voluntarias elegibles para los grupos de DP y CN se estratificaron en 3 subgrupos según el número de años desde la menarquía (es decir, el número de años transcurridos desde que tuvieron el primer sangrado menstrual, en adelante denominado historia menstrual): hasta 5 años desde la menarquía, por encima de 5 y por debajo de 15, y a partir de 15 años desde la menarquía. Una vez estratificadas, las participantes fueron seleccionadas aleatoriamente para formar los grupos y subgrupos de estudio. Los subgrupos de mujeres de hasta 5 años desde la menarquía se denominaron DP<5 y CN<5; los subgrupos de mujeres de más de 5 y menos de 15 años desde la menarquía se denominaron DP5-15 y CN5-15; y los subgrupos de mujeres con una historia menstrual por encima de 15 años desde la menarquía, fueron denominados DP>15 y CN>15. Las voluntarias elegibles no seleccionadas constituyeron una lista de reserva, de la que se sustituyeron las bajas siguiendo el orden de la lista de reclutamiento.

5.4. PROTOCOLO

Antes de comenzar las sesiones de estudio, cada participante participó en una sesión de formación individual para instruirse y familiarizarse con los procedimientos de la investigación. El equipo de investigación aclaró las preguntas, asegurándose de que las participantes entendían y realizaban correctamente todos los cuestionarios y las evaluaciones experimentales del dolor. Se llevaron a cabo tres sesiones experimentales dentro de un mismo ciclo menstrual para cada participante, establecidas según tres fases diferenciadas del ciclo: días 1-2 (fase menstrual, dentro de los dos primeros días de sangrado), días 13-16 (fase de ovulación, dentro de las 24 horas posteriores al primer resultado positivo de la prueba luteinizante) y días 25-28 (fase premenstrual, dentro de las 48 horas anteriores al inicio del sangrado menstrual).^(63,173) El orden de las sesiones con respecto a las fases del ciclo menstrual fue aleatorizado para cada grupo de mujeres (DP y CN), y las 3 sesiones tuvieron lugar en la misma franja horaria para cada mujer.

Se llevó a cabo un protocolo idéntico en todas las sesiones (fig. 17). Las participantes comenzaron con un periodo de habituación de 5 minutos en el que se tumbaron cómodamente y en silencio en una camilla antes de registrar la intensidad y la localización del dolor, así como las mediciones experimentales. Se pidió a las participantes que evitaran cualquier ingesta de medicamentos en las 24 horas anteriores a las sesiones, así como que evitaran la cafeína, el tabaco y el deporte durante las 2 horas anteriores.⁽¹¹⁷⁾ Todos los procedimientos fueron realizados por la misma persona (R-FR), entrenada en el protocolo y cegada a la asignación de grupo y a la fase del ciclo menstrual.

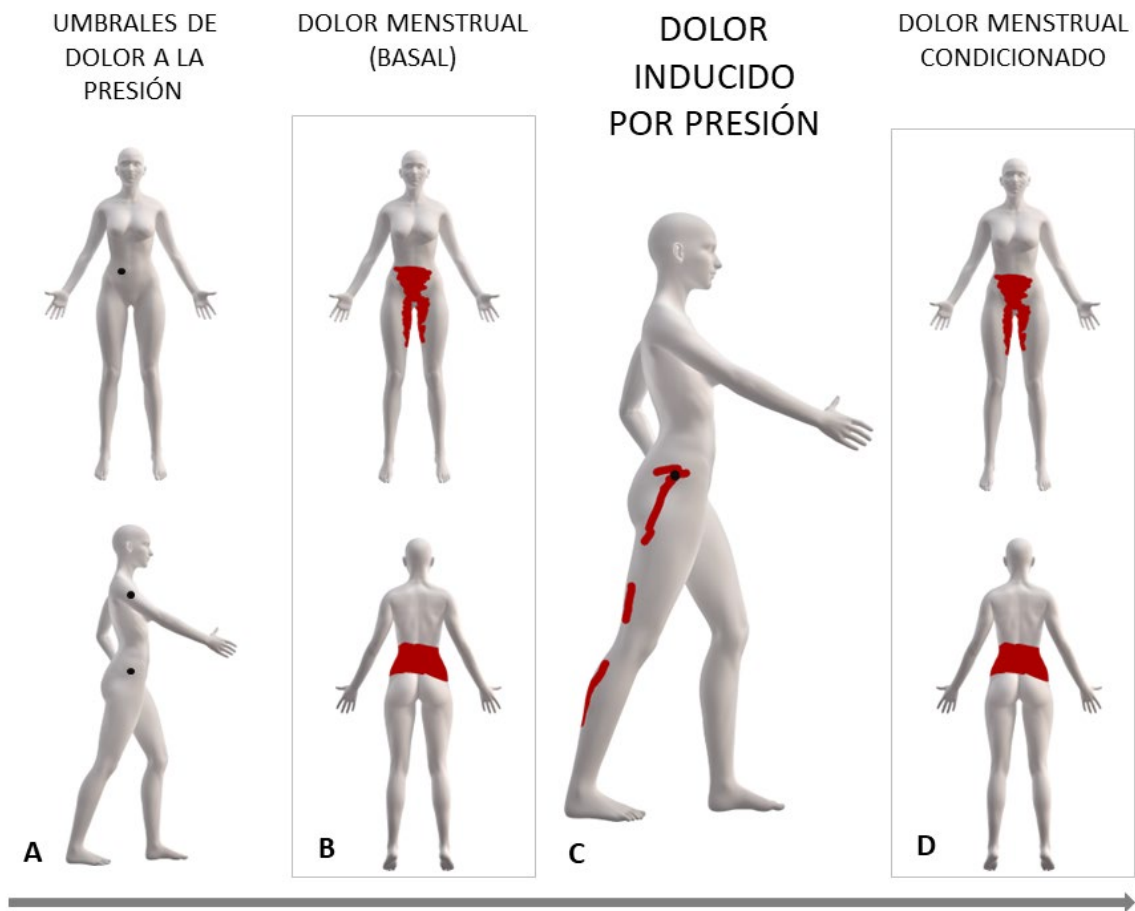


Figura 17. Protocolo de las sesiones de estudio, indicándose en orden (A-B-C-D) las variables evaluadas.

5.5. HERRAMIENTAS DE MEDIDA Y VARIABLES DE ESTUDIO

5.5.1. Umbrales de dolor a la presión

Se utilizó un algómetro de presión manual (*Somedic, Hörby, Suecia*) con una sonda de 1 cm de diámetro para registrar los umbrales de dolor por presión (UDP). La presión se aplicó manualmente a una velocidad de 30 kPa/s hasta que la participante detectó que la presión se percibía como dolorosa y pulsó un botón de parada. Se tomaron mediciones en 3 localizaciones de forma bilateral (fig. 17A): abdomen (sobre el músculo recto abdominal, 4 cm lateral al ombligo)^(74,173) cadera (sobre el músculo glúteo medio, 3 cm craneal al trocánter mayor)⁽¹⁷⁴⁾ y brazo (sobre el músculo deltoides, 10 cm por debajo de la cara lateral del acromion).⁽¹⁷³⁾ El abdomen corresponde a la zona en la que suele referirse el dolor menstrual y se halla dentro del viscerotoma uterino,⁽¹⁷⁵⁾ mientras que el brazo fue seleccionado como sitio de control, distante de la distribución típica del dolor menstrual,⁽¹⁷³⁾ y la cadera también como sitio de control pero cercano al dolor menstrual. Estas localizaciones se marcaron con tinta semipermanente, que duró hasta el final de la investigación. La evaluación de los umbrales de cada punto se repitió tres veces con un intervalo de 60 segundos entre cada medida. Para el análisis de los datos de cada punto, se utilizó el valor promedio de las 3 mediciones de ambos lados (derecho e izquierdo).⁽¹⁷⁶⁾

5.5.2. Dolor menstrual basal durante las sesiones

Tras un descanso de 5 minutos después de las evaluaciones de los UDP, se pidió a las participantes que evaluaran su dolor actual, o dolor basal (fig. 17B). Pese a que el dolor basal se esperaba sólo durante la menstruación, su evaluación tuvo lugar en las 3 sesiones, con el fin de detectar cualquier dolor basal durante las fases de ovulación y premenstrual, que se consideraría criterio de exclusión, así como para garantizar el cegamiento del evaluador respecto a la fase del ciclo de las participantes. Este parámetro se denominó dolor menstrual basal, y se exploraron tres variables.

En primer lugar, se pidió a las participantes que evaluaran la intensidad del dolor menstrual basal en una EVA de 100 mm (EVA DM-basal).

Además, se registró su distribución en mapas corporales electrónicos, vistas anterior y posterior (Navigate Pain App®; Aglance Solutions; Aalborg, Dinamarca)⁽¹⁷⁷⁾(fig. 18) y se cuantificaron dos variables: (i) el tamaño del área de dolor (tamaño AREA DM-basal), contabilizando el número total de píxeles; y ⁽¹⁶⁷⁾ el número de regiones corporales donde se registró el dolor (nº AREAS DM-basal), dividiendo los mapas corporales en diferentes regiones (fig. 18).

Dado que el dolor menstrual tiene una distribución bilateral y simétrica, las regiones en las que se indicó dolor bilateralmente se contabilizaron como una sola región.

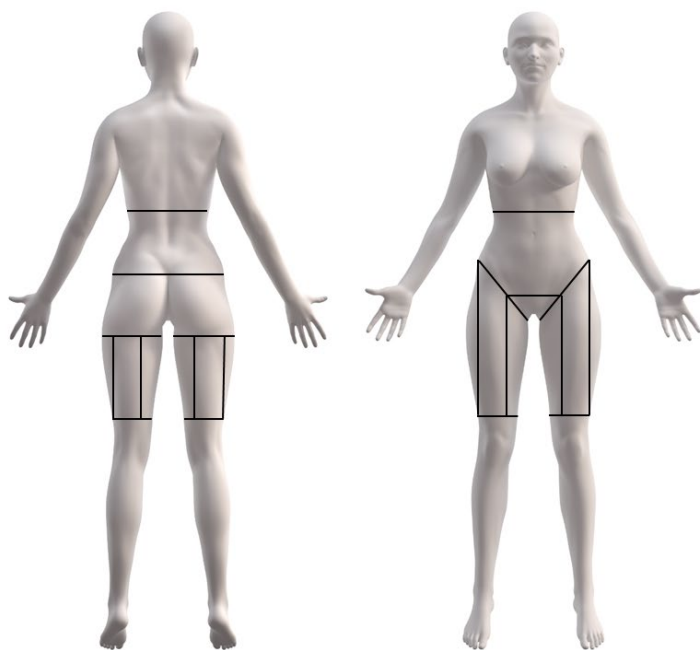


Figura 18. Mapas corporales digitales (visión anterior y posterior) utilizados para el registro de la distribución del dolor menstrual. Las líneas negras, que se aplicaron con posterioridad al registro de las variables, representan las divisiones realizadas para el cálculo del número de áreas.

5.5.3. Dolor inducido por presión

Se aplicó una estimulación de presión mantenida con el algómetro sobre el músculo glúteo medio del hemicuerpo derecho, en el mismo punto en el que previamente se evaluó el umbral de dolor a la presión⁽¹⁷⁸⁾ (fig. 17C). Se seleccionó este músculo porque su estimulación experimental ha inducido dolor referido más allá de la pelvis,⁽¹⁷⁴⁾ solapándose en parte con las localizaciones del dolor menstrual. La presión se incrementó a un ritmo de 30 kPa/s hasta alcanzar el 120% del PPT obtenido previamente en dicho punto, y se mantuvo estable durante 60 segundos.⁽⁶⁷⁾ Las participantes evaluaron la intensidad del dolor inducido por esta presión supraumbral en una EVA, a los 30 segundos durante la estimulación (EVA-30s) y a los 60 segundos justo antes de finalizar la estimulación (EVA-60s). Inmediatamente después de la estimulación, las participantes marcaron las áreas en las que percibieron este dolor inducido en mapas corporales electrónicos, vistas anterior, posterior y lateral (Navigate Pain App®; Aglance Solutions; Aalborg, Dinamarca). Se calcularon dos parámetros de la distribución del dolor inducido por la presión: (i) el tamaño del área (tamaño AREA-60s), contabilizando el número total de píxeles coloreados; y ⁽¹¹⁸⁾ el número de regiones corporales en las que se sintió el dolor (nº AREAS-60s), dividiendo los gráficos corporales en diferentes regiones del cuerpo⁽¹⁷⁷⁾ (fig. 19). La sumación temporal del dolor (STD) se calculó restando la EVA-30s de la EVA-60s (EVA-60s – EVA-30s). Además, 60 segundos después de retirar el estímulo, se pidió a las participantes que evaluaran en una EVA la intensidad del posible dolor remanente, al que se denominó dolor residual tras la retirada del estímulo (EVA-residual).

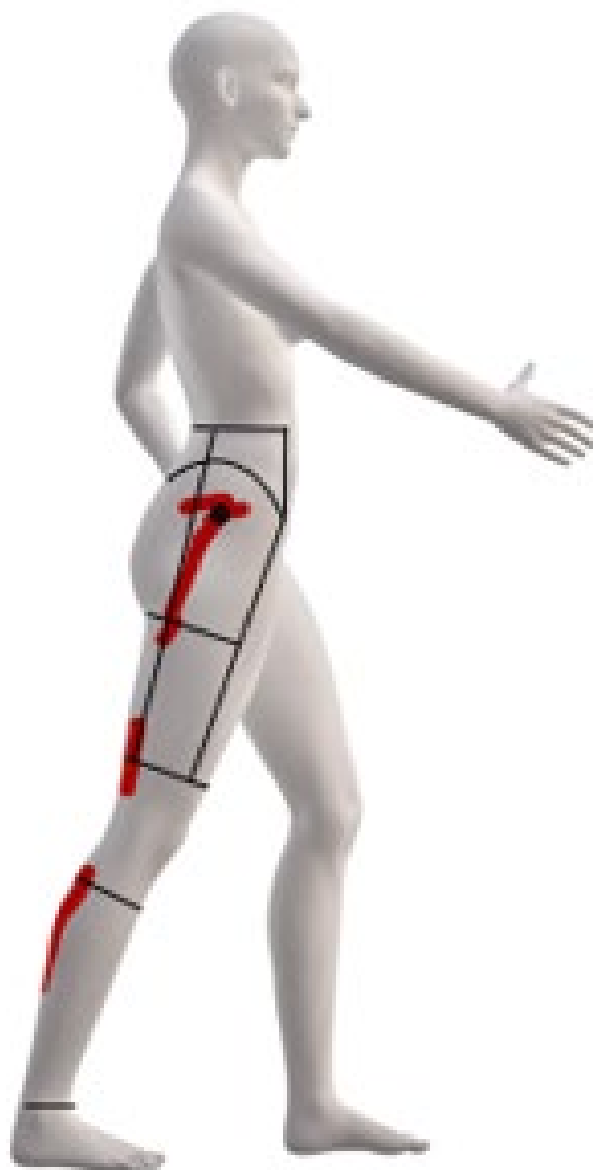


Figura 19. Mapa corporal digital (vista lateral) utilizado para el registro de la distribución del dolor inducido por presión. Las líneas negras, que se aplicaron con posterioridad al registro de las variables, representan las divisiones realizadas para el cálculo del número de áreas.

5.5.4. Modulación del dolor menstrual por el dolor inducido

El dolor menstrual presente se evaluó de nuevo inmediatamente después de liberar el estímulo de presión (fig. 17D, por lo tanto en el intervalo entre las evaluaciones de la distribución del dolor inducido por la presión y el dolor residual. Las participantes valoraron la intensidad del dolor menstrual condicionado en una EVA (EVA DM-condicionado) y las zonas dolorosas en Navigate Pain App® (tamaño AREA DM-condicionado y nº AREAS DM-condicionado) (fig. 18). Se obtuvieron los valores porcentuales de la modulación del dolor menstrual en términos de aumento (resultado positivo) o disminución (resultado negativo) para los parámetros de intensidad (%MOD-EVA), tamaño del área (%MOD-tamaño AREA) y número de regiones corporales afectadas por el dolor (%MOD-nº AREAS). El cálculo se realizó según la siguiente fórmula [modulación, en % = (variable condicionada - variable basal) *100 / variable basal]. De acuerdo con las recomendaciones estandarizadas para la modulación condicionada del dolor (aunque en esta investigación se ha utilizado un protocolo modificado), se estableció que un resultado positivo se asociaría a una facilitación del dolor menstrual, implicando la deficiencia de los mecanismos de inhibición descendente y, por el contrario, un valor negativo indicaría una inhibición del dolor menstrual.⁽⁶⁸⁾

5.5.5. Cuestionarios

Durante todo el ciclo menstrual estudiado, todas las mujeres rellenaron un cuestionario diario autoadministrado, que fue recibido por un colaborador para cegar a la investigadora principal. Se registró la intensidad diaria de dolor máximo y medio en sendas EVAs, y las zonas de dolor en gráficos corporales en papel (vistas anterior y posterior), impresos de Navigate Pain App®. También se evaluó la presencia/ausencia de sangrado, la ingesta de analgésicos, la posible incidencia de lesiones o patologías (sí/no y breve descripción) y los resultados de las pruebas de ovulación (positivo/negativo).

A partir de estos registros diarios, se calculó la duración de la fase menstrual contabilizando el número de días de sangrado comunicados, y se obtuvieron los parámetros globales de dolor menstrual: (i) número de días que presentaban algún dolor menstrual (Días DM);⁽¹⁶⁷⁾ número de días con intensidades máximas de dolor menstrual superiores a 60 en una EVA de 100 mm (Días DM>60); (iii) intensidad máxima del dolor menstrual (EVA-max DM), seleccionando el valor más alto de intensidad del dolor comunicado durante los días de menstruación; (iv) intensidad media del dolor menstrual (EVA-media DM), calculando el promedio de los valores medios de intensidad evaluados durante el primer y el segundo día de la menstruación (cuando el dolor menstrual suele alcanzar su punto máximo, disminuyendo o desapareciendo a partir de ese momento)⁽¹⁵⁰⁾; (v) el tamaño de las áreas de dolor menstrual global (tamaño AREA DM), contabilizando el total de píxeles; y (vi) el número de áreas de dolor menstrual global (nº AREAS DM), dividiendo los mapas corporales en diferentes regiones. Se utilizaron las mismas divisiones que las citadas para el dolor menstrual basal y condicionado (fig. 18). Si alguna participante registró zonas dolorosas adicionales a la localización del dolor menstrual (como las cefaleas o dolor en los senos), éstas no se contabilizaron.

Para el cálculo electrónico de los parámetros relativos a las áreas de dolor menstrual global, se programó una sesión presencial adicional al final de la menstruación. En dicha sesión, las participantes transfirieron los registros de los mapas corporales que habían evaluado a diario en papel, a la Navigate Pain App®, marcando en un único registro electrónico todas las zonas en las que habían percibido dolor menstrual. Esta sesión no experimental fue llevada a cabo por un colaborador (ES-S), para cegar al investigador principal. Además, en el primer día de menstruación, las participantes informaron de la calidad de su dolor menstrual seleccionando descriptores de dolor de la versión española del Cuestionario de Dolor de Mc Gill.^(179,180) Se pidió a las mujeres que

seleccionaran sólo los adjetivos que representaran plenamente su dolor, con un máximo de una palabra para cada grupo de adjetivos.

El cuestionario diario se utilizó también para detectar los criterios de abandono, teniendo en cuenta si se informaba de algún dolor o ingesta de analgésicos durante los días fuera de la fase menstrual del ciclo, si el dolor no se localizaba en las zonas correspondientes a los síntomas típicos de la menstruación, si surgía alguna lesión o patología durante el ciclo estudiado, o si no se confirmaba la ovulación.

Además, las participantes completaron la versión española de la Escala de Depresión, Ansiedad y Estrés de 21 ítems (DASS-21)^(62,169) durante las fases menstrual y ovulatoria, para comparar su estado emocional durante el periodo doloroso y en un momento distante del ciclo, sin dolor. Esta escala no se evaluó durante la sesión realizada en la fase premenstrual, ya que la presente investigación pretendió captar los últimos 1-2 días inmediatamente anteriores a la menstruación, mientras que la DASS-21 evalúa retrospectivamente la última semana. La evaluación de esta escala correspondiente al periodo no doloroso se realizó inmediatamente después de concluir el protocolo de laboratorio en la sesión experimental realizada en la fase de ovulación. La evaluación de la DASS-21 correspondiente a la fase menstrual se realizó en la sesión no experimental programada al final de la menstruación.

5.6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó un análisis de varianza (ANOVA) con un modelo mixto de tres factores: las 3 fases del ciclo menstrual (ovulación, premenstrual y menstrual) como medidas repetidas, y los grupos (DP, CN) y subgrupos (DP<5, DP5-15, DP>15, CN<5, CN5-15, CN>15) como factores entre grupos, para cada conjunto de parámetros correspondientes a: (i) UDP de cada zona del cuerpo, ⁽¹⁶⁷⁾ dolor inducido por presión en el glúteo medio, y (iii) estado emocional (sólo fases menstrual y ovulación para este último). Se utilizó la corrección de Bonferroni en el post-hoc para las comparaciones por pares: (i) entre los subgrupos de mujeres con DP y CN con una misma duración de su historia menstrual (DP<5 frente a CN<5, DP5-15 frente a CN5-15, y DP >15 frente a CN>15);⁽¹⁶⁷⁾ entre los subgrupos de mujeres con DP (DP<5 frente a DP5-15 frente a DP>15); (iii) entre los subgrupos dentro de CN (CN<5 frente a CN5-15 frente a CN>15); (iv) y entre fases dentro de cada grupo y subgrupo (ovulación frente a premenstrual frente a menstrual). Adicionalmente, se realizó la prueba exacta de Fisher para comparar la distribución de las participantes que presentaron dolor residual frente a las que no, entre los grupos y subgrupos de DP y CN, en las fases de ovulación, premenstrual y menstrual (correcciones de Bonferroni).

El conjunto de variables correspondientes al dolor menstrual evaluado a diario durante el ciclo de estudio (Días DM, Días DM>60, EVA-max DM, EVA-media DM, tamaño AREA DM, nº AREAS DM) y el conjunto de variables correspondientes al dolor basal presente en la sesión en fase menstrual y su modulación (EVA DM-basal, tamaño AREA DM-basal, nº AREAS DM basal, EVA DM-condicionado, tamaño AREA DM-condicionado, nº AREAS DM condicionado, %MOD-EVA, %MOD-tamaño AREA, %MOD-nº AREAS) se analizaron mediante ANOVAs de un factor, con los subgrupos de DP como factores entre grupos (DP<5 vs. DP5-15 vs. DP>15). Se aplicó la prueba exacta de Fisher para comparar la distribución de respondedores (participantes que inhibieron su dolor menstrual frente a los que lo facilitaron) entre los tres subgrupos de DP (correcciones de Bonferroni).

Para el análisis de las áreas de dolor, se aplicó una transformación logarítmica con el fin de lograr una distribución normal secundaria. No obstante, se presentan los datos brutos (en píxeles) para facilitar su interpretación. Un valor P inferior a 0,05 se consideró significativo para todos los análisis de varianza realizados.

Adicionalmente, se realizó un estudio exploratorio de correlaciones en el grupo DP para los principales parámetros. Se calcularon, para cada fase del ciclo, las correlaciones entre las medidas de UDP -en todos los puntos de evaluación-, del dolor inducido por presión -EVA-60s, STD, tamaño AREA-60s y EVA-residual-, junto con las variables de dolor menstrual global -EVA-max DM y tamaño AREA DM-, y las puntuaciones obtenidas en la DASS-21. Además, en el análisis de correlaciones relativo a la fase menstrual, se añadieron los parámetros del dolor menstrual basal (EVA DM-basal, tamaño AREA DM-basal) y de su modulación (%MOD-EVA, %MOD-tamaño AREA). Por último, se analizaron las correlaciones entre la edad de la menarquía y los parámetros globales de dolor menstrual -EVA-max DM y tamaño AREA DM-. Se aplicaron los coeficientes de correlación de Pearson (r) o de Spearman (ρ) según la distribución de cada parámetro. Se aplicaron correcciones de Bonferroni para considerar las correlaciones estadísticamente significativas dividiendo el valor P (0,05) por el número de correlaciones para un parámetro realizado en cada fase (información completa en las tablas 14 a 16). Por último, se analizó la correlación entre la edad de la menarquía y las variables de distribución del dolor inducido por presión y distribución del dolor menstrual.

6. RESULTADOS

Un total de 249 mujeres se pusieron en contacto por correo electrónico o teléfono para solicitar inscribirse en la investigación, de las cuales 73 no cumplieron los criterios de selección. Las restantes 176 mujeres fueron invitadas a participar en el periodo de cribado prospectivo durante dos ciclos, tras el cual se excluyeron 84 voluntarias. 92 mujeres que cumplieron los criterios fueron estratificadas por grupo y número de años desde la menarquía. De ellas, se seleccionó aleatoriamente una muestra de 60 mujeres para formar los grupos y subgrupos del estudio.

Seis mujeres abandonaron debido a la incidencia de dolencias gastrointestinales, gripales o musculoesqueléticas durante la investigación, y fueron sustituidas por voluntarias estratificadas en la lista de reserva, siguiendo el orden de reclutamiento.

Otras incidencias menores se produjeron en 31 participantes, impidiendo completar el ciclo menstrual evaluado en ese momento. Las causas fueron las dificultades de agenda (n=4), la ligera anticipación de las menstruaciones que impidió la evaluación de la fase premenstrual (n=14) y la ingesta de analgésicos en las 24 horas previas a la sesión de la fase menstrual (n=13). Estos no se consideraron inicialmente criterios de abandono. En cambio, se descartaron los datos del ciclo menstrual en curso, con 0 a 2 sesiones realizadas, y se retrasaron las sesiones de estudio al siguiente ciclo menstrual, para permitir una segunda oportunidad.

De estas mujeres, 20 completaron correctamente las sesiones de estudio y 11 abandonaron, siendo sustituidas por voluntarias de la lista de reserva siguiendo el orden de reclutamiento. Por lo tanto, aparte de las sesiones que sirvieron para obtener los datos de la investigación, se realizaron 53 sesiones adicionales. De ellas, 34 sesiones (15 en la ovulación, 9 en la fase premenstrual y 10 en la menstruación) se realizaron en las citadas 20 participantes concluyendo posteriormente un ciclo menstrual completo. Como estas participantes asistieron a 1 ó 2 sesiones añadidas, se tomaron precauciones para controlar este posible sesgo. Al llegar a las 10 primeras participantes en esta situación, se realizaron pruebas T para muestras relacionadas con el fin de observar el efecto intra-sujeto de la repetición de las sesiones para un conjunto representativo de variables (UDP-abdomen, UDP-brazo, EVA-60s, tamaño AREA-60s, EVA-residual, EVA-max DM y EVA-media DM). Además, se calcularon los coeficientes de correlación.

Los resultados de las pruebas T ($P > 0,6$) y las correlaciones ($r > 0,81$, $P < 0,01$) concluyeron la similitud entre los parámetros evaluados dos veces. Dado que no se encontró ningún efecto de la/s sesión/es adicional/es, se mantuvo esta estrategia y control estadístico para las siguientes participantes que se encontraron en esta situación. Ninguna participante fue excluida por esta causa y las voluntarias disponibles en la lista de reserva no fueron incluidas en la investigación para evitar el desequilibrio numérico entre los grupos y subgrupos (fig. 20).

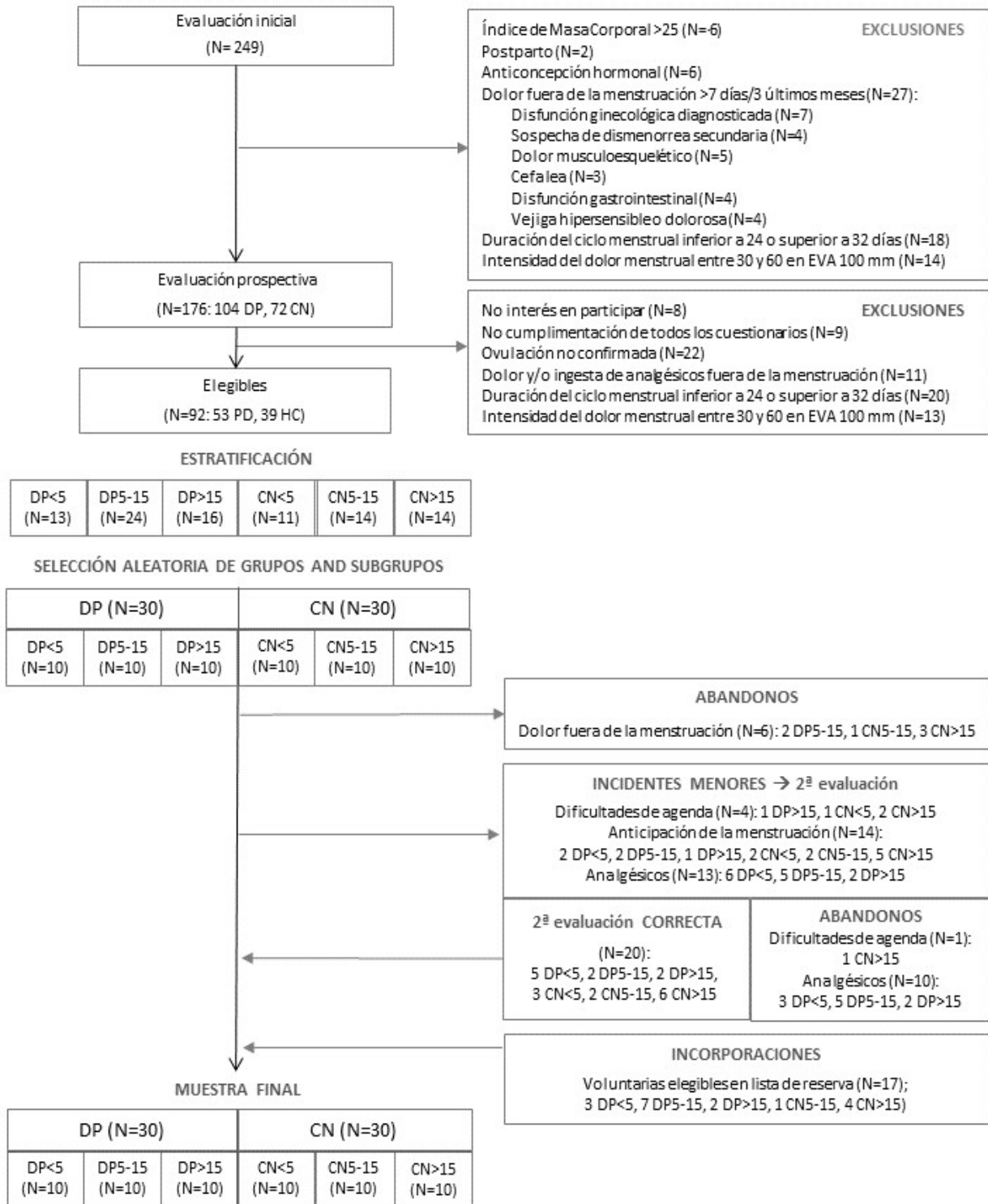


Figura 20. Diagrama de flujo de las participantes, grupos y subgrupos de estudio. Abreviaturas: DM, dolor menstrual; DP, dismenorrea primaria; CN, controles sanas; <5, hasta 5 años desde la menarquía; 5-15, entre 5 y 15 años desde la menarquía; >15, más de 15 años desde la menarquía; N, número de participantes.

6.1. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS

Todas las participantes fueron mujeres blancas caucásicas, de origen europeo. El grupo y los subgrupos DP fueron comparables al grupo y a los respectivos subgrupos CN en cuanto a los parámetros de edad, índice de masa corporal, número de hijos/as y nivel educativo.

El grupo de DP presentó una menarquía más temprana en comparación con el grupo CN ($P < 0,001$) (Tablas 1 y 2).

Tabla 1. Variables demográficas en los grupos DP y CN.

	DP (n=30)	CN (n=30)
Edad	23,8 \pm (6,0)	24,7 \pm (6,2)
Edad menarquía	* 13 [12-13]	13 [13-14]
IMC (Kg/m ²)	20,9 \pm (2,3)	20,9 \pm (1,9)
Hijos (n ^o)	0 [0-0]	0 [0-0]
Estudiante (n ^o) (%)	14 (46,67%)	13 (43,33%)
Graduada (n ^o) (%)	16 (53,33%)	17 (57,67%)

*Valores de media \pm (desviación estándar) en variables con distribución normal, o bien mediana [rango intercuartílico] en variables con distribución no normal. Símbolos: * diferencias respecto al grupo control (Bonferroni, $P < 0,05$). Abreviaturas: DP, dismenorrea primaria; CN, controles; <5, hasta 5 años desde la menarquía; 5-15, entre 5 y 15 años desde la menarquía; >15, más de años desde la menarquía; IMC, índice de masa corporal.*

Tabla 2. Variables demográficas en los subgrupos de DP y CN.

	< 5 años		5-15 años		> 15 años	
	DP (n=10)	CN (n=10)	DP (n=10)	CN (n=10)	DP (n=10)	CN (n=10)
Edad	18,0 ±(0,0)	18,1 ±(0,3)	22,6 ±(3,1)	24,1 ±(2,2)	30,7 ±(3,6)	31,9 ±(3,5)
Edad menarquía	13 [13-13]	13 [13-14]	*12,5 [12-13]	13 [13-14]	*12,5 [12-13]	14 [13-14]
IMC (Kg/m ²)	22,1 ±(3,0)	22,0 ±(2,6)	20,4 ±(1,9)	20,6 ±(1,6)	20,2 ±(1,5)	20,2 (1,0)
Hijos (nº)	0 [0-0]	0 [0-0]	0 [0-0]	0 [0-0]	0 [0-1,3]	0 [0-2]
Estudiante (nº) (%)	10 (100)	10 (100)	4 (40)	2 (20)	0 (0)	1 (10)
Graduada (nº) (%)	0 (0)	0 (0)	6 (60)	8 (80)	10 (100)	9 (90)

Valores de media ±(desviación estándar) en variables con distribución normal, o bien mediana [rango intercuartílico] en variables con distribución no normal. Símbolos: * diferencias respecto al subgrupo emparejado de controles (Bonferroni, P<0,05). Abreviaturas: DP, dismenorrea primaria; CN, controles; <5, hasta 5 años desde la menarquía; 5-15, entre 5 y 15 años desde la menarquía; >15, más de años desde la menarquía; IMC, índice de masa corporal.

6.2. ANSIEDAD, DEPRESIÓN Y ESTRÉS

En la ANOVA de 3 factores, no se hallaron efectos ni interacciones significativos. Las puntuaciones globales de la Escala DASS-21, así como las puntuaciones específicas de cada una de las sub-escalas evaluativas del nivel de depresión, ansiedad y estrés, fueron comparables entre los grupos DP y CN. No se observaron diferencias entre las fases ovulatoria y menstrual del ciclo. Tampoco las hubo entre los subgrupos emparejados de DP y CN, ni entre los subgrupos de un mismo grupo (tabla 3).

Tabla 3. Escala de Depresión, Ansiedad y Estrés en los grupos y subgrupos de DP y CN.

	DP (n=30)	CN (n=30)	< 5 años		5-15 años		> 15 años	
			DP (n=10)	CN (n=10)	DP (n=10)	CN (n=10)	DP (n=10)	CN (n=10)
Depresión								
OVULACIÓN	0 [0-1]	0 [0-1]	0,5 [0-3,3]	0 [0-1]	0 [0-1]	0,5 [0-1,3]	0 [0-0,3]	1 [0-3]
MENSTRUAL	1 [0-2]	0 [0-2]	0,5 [0-3]	0 [0-1,3]	1 (0-2,25)	0,5 [0-2]	0 [0-1,3]	0,5 [0-4,3]
Ansiedad								
OVULACIÓN	0 [0-2]	1,5 [0-2]	1 [0-2,8]	1 [0-2]	0,5 [0-2]	1 [0-2]	0 [0-1,3]	2 [0,8-3]
MENSTRUAL	0,5 [0-2]	0,5 [0-2]	0 [0-3]	0,5 [0-1]	0,5 [0-2]	0 [0-2]	1 [0-3]	1 [0-3]
Estrés								
OVULACIÓN	4 [0-6]	4 [1,8-7]	3,5 [2,8-6,5]	2,50 [1,5-6,8]	4,5 [1,5-6,5]	3,5 [0,8-7]	0,5 [0-4,8]	5,5 [1,8-7,3]
MENSTRUAL	3,5 [1,8-6,3]	3,5 [2-6,3]	2,5 [1,8-4]	2 [0,8-6,5]	5 [2,8-7,3]	4 [1,5-5,8]	2,5 [0-7,5]	5,5 [2-7]
Total								
OVULACIÓN	6,70 ±(5,77)	7,13 ±(5,63)	7,70 ±(178)	5,90 ±(5,80)	6,20 ±(176)	6,50 ±(181)	6,20 ±(176)	9,00 ±(5,68)
MENSTRUAL	6,80 ±(5,77)	6,77 ±(118)	6,40 ±(143)	5,00 ±(4,67)	7,60 ±(5,30)	6,60 ±(5,64)	6,40 ±(6,50)	8,70 ±(6,17)

Valores de media ±(desviación estándar) en variables con distribución normal, o bien mediana [rango intercuartílico] en variables con distribución no normal. Abreviaturas: DP, dismenorrea primaria; CN, controles; <5, hasta 5 años desde la menarquía; 5-15, entre 5 y 15 años desde la menarquía; >15, más de 15 años desde la menarquía.

6.3. DOLOR MENSTRUAL

Todas las mujeres del grupo DP informaron de dolores menstruales intensos durante 2 o más días, con intensidades máximas superiores a 60/100 (tabla 4). "Calambres", "inflamatorio", "insoportable" y "expandido", en este orden, fueron los adjetivos seleccionados con mayor frecuencia para describir el dolor menstrual (89%, 76%, 72% y 71% de las mujeres con DP, respectivamente).

Las mujeres CN no presentaron dolor, o bien intensidades de dolor menstrual inferiores a 20/100. Ninguna participante informó de dolor o sangrado fuera de la menstruación en el cuestionario diario. No hubo diferencias entre los grupos ni subgrupos de mujeres con DP y CN en cuanto a la duración del ciclo menstrual ni de la fase de menstruación (tablas 4 y 5).

Tabla 4. Variables del ciclo menstrual y el dolor menstrual en los grupos DP y CN.

	DP (n=30)	CN (n=30)
Ciclo menstrual (días)	27,8 ±(1,5)	27,7 ±(1,6)
Fase menstrual (días)	5,1 ±(0,8)	4,7 ±(0,7)
Días DM	* 4 [3-4]	1 [0-1,25]
Días DM severo	* 2 [2-3]	0 [0-0]
EVA-max-DM	* 71,3 ±(6,5)	6,9 ±(6,9)
EVA-media-DM	* 62,9 ±(6,2)	1,9 ±(2,9)
tamaño-AREA-DM	* 17497 ±(13216)	457 ±(549)
nº-AREA-DM	* 3 [2-4]	1 [0-1]

*Valores de media ±(desviación estándar) en variables con distribución normal, o bien mediana [rango intercuartílico] en variables con distribución no normal. Símbolos: * diferencias respecto al grupo control (P<0,05). Abreviaturas: DP, dismenorrea primaria; CN, controles; IMC, índice de masa corporal; EVA, escala visual analógica; max, máxima; DM, dolor menstrual.*

La distribución del dolor menstrual en las mujeres con DP afectó a la parte baja del abdomen en el 100% de los casos, a la región lumbar en el 76,7%, seguida por el 36,7% de los casos que refirieron dolor en la zona perineal, y el 30% en las ingles y parte interna de los muslos. Otras localizaciones menos frecuentes fueron la región glútea (10% de los casos), la parte posterior de los muslos (6,7%), la columna dorsal (6,7%) y la parte anterior de los muslos (3%). Además, dos mujeres refirieron dolor en las mamas y tres indicaron dolores de cabeza (fig. 21).

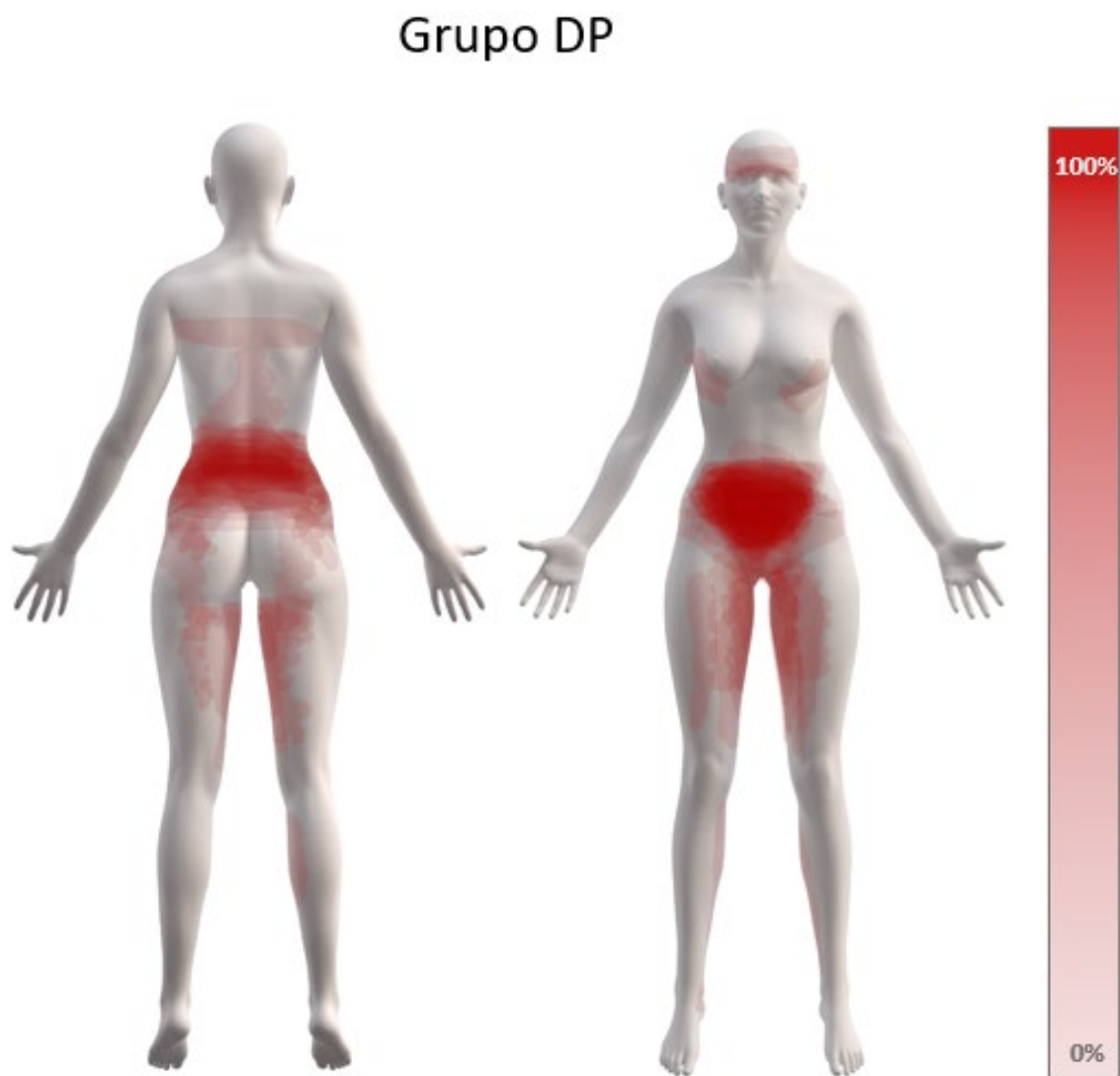


Figura 21. Superposición de las áreas de dolor de todos los mapas corporales digitales en el grupo dismenorrea primaria (DP), representando la distribución del dolor menstrual. El color rojo más intenso representa las áreas marcadas por el 100% de las participantes, degradándose progresivamente hasta el 0%, correspondiente a las áreas que no fueron marcadas por ninguna participante.

En la ANOVA de un factor realizada entre los distintos subgrupos PD, se encontró un *efecto de subgrupo* para el tamaño del área del dolor menstrual, el número de áreas y el número de días con dolor severo (dolor de intensidad superior a 60/100 en la EVA). En el análisis post-hoc, los subgrupos DP>15 y DP5-15 mostraron áreas de dolor menstrual más expandidas y mayor número de áreas dolorosas frente al subgrupo DP<5 ($P<0,05$) (tabla 5; fig. 22).

Tabla 5. Variables del ciclo menstrual y el dolor menstrual en los subgrupos de DP y CN.

	< 5 años		5-15 años		> 15 años	
	DP (n=10)	CN (n=10)	DP (n=10)	CN (n=10)	DP (n=10)	CN (n=10)
Ciclo menstrual (días)	26,9 ±(1,4)	26,7 ±(0,8)	28,2 ±(1,6)	28,0 ±(1,8)	28,2 ±(1,2)	28,3 ±(1,6)
Fase menstrual (días)	5,1 ±(0,7)	5,1 ±(0,7)	4,9 ±(0,7)	4,6 ±(0,7)	5,3 ±(0,8)	4,5 ±(0,5)
Días DM	4 [3-4]	1 [0-2]	4 [3-4]	0,5 [0-1]	4 [3-4]	0 [0-1,25]
Días DM severo	2 [1,75-2,25]	0 [0-0]	2 [2-3]	0 [0-0]	£ 3 [2-3,25]	0 [0-0]
EVA-max-DM	70,1 ±(7,8)	8,8 ±(6,6)	70,7 ±(7,3)	6,0 ±(6,3)	73,2 ±(3,9)	6,0 ±(8,1)
EVA-media-DM	62,1 ±(7,8)	4,1 ±(3,4)	62,8 ±(6,3)	0,9 ±(2,2)	63,8 ±(4,7)	0,7 ±(1,6)
Tamaño-AREA-DM	7304 ±(3387)	540 ±(521)	£ 16492 ±(10455) b	405 ±(555)	£ 28693 ±(13644)	427 ±(616)
nº-AREA-DM	2 [1-2,3]	1 [0-1,3]	3 [2-4,3]	1 [0-1]	£ 4,5 [2,75-7,25]	1 [0-1]

Valores de media ±(desviación estándar) en variables con distribución normal, o bien mediana [rango intercuartílico] en variables con distribución no normal. Símbolos: £ diferencias respecto al subgrupo <5 dentro del mismo grupo DP (Bonferroni, $P<0,05$). Abreviaturas: DP, dismenorrea primaria; CN, controles; <5, hasta años desde la menarquía; 5-15, entre 5 y 15 años desde la menarquía; >15, más de 15 años desde la menarquía; EVA, escala visual analógica; max, máxima; DM, dolor menstrual.

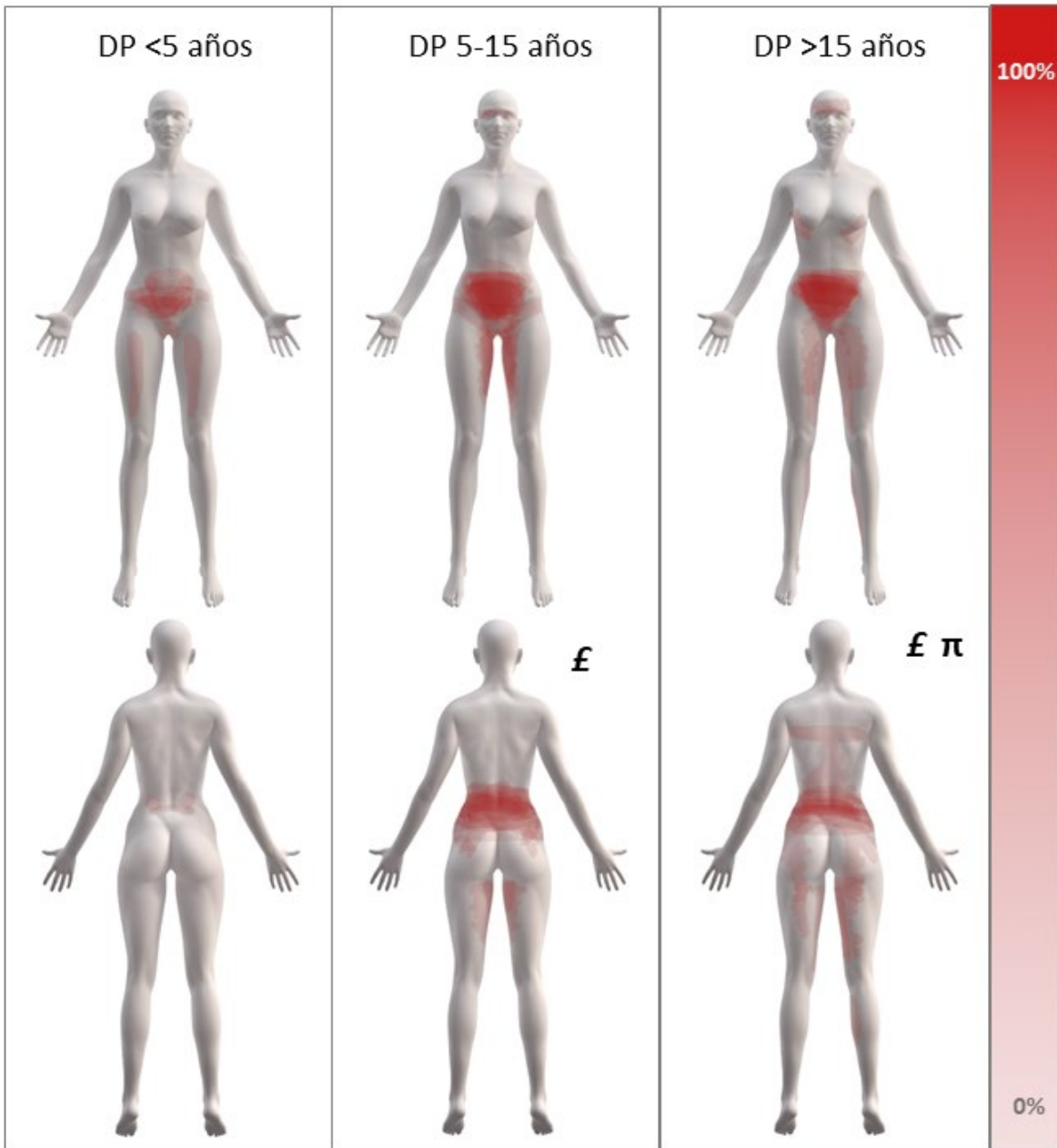


Figura 22. Superposición de las áreas de dolor de todos los mapas corporales digitales en los subgrupos de dismenorrea primaria (DP), representando la distribución del dolor menstrual. El color rojo más intenso representa las áreas marcadas por el 100% de las participantes, degradándose progresivamente hasta el 0%, correspondiente a las áreas que no fueron marcadas por ninguna participante. El número mínimo y máximo (min:max) de áreas de dolor menstrual fue de 1:3 para el subgrupo DP<5, de 2:4 para el DP 5-15 y de 2:7 para el subgrupo DP>15. Símbolos: £ diferencias en el tamaño del área del dolor menstrual en comparación con el subgrupo DP<5; π diferencias en el número de áreas de dolor menstrual en comparación con el subgrupo DP<5. Abreviaturas: <5, hasta 5 años desde la menarquía; 5-15, entre 5 y 15 años desde la menarquía; >15, más de 15 años desde la menarquía.

Además, el subgrupo DP>15 mostró más días con dolor menstrual severo que el subgrupo DP<5 ($P<0,05$). No se encontraron diferencias entre los subgrupos de DP en la intensidad máxima y media del dolor, ni en el número de días con dolor de cualquier intensidad (figs. 23 y 24; tabla 5).

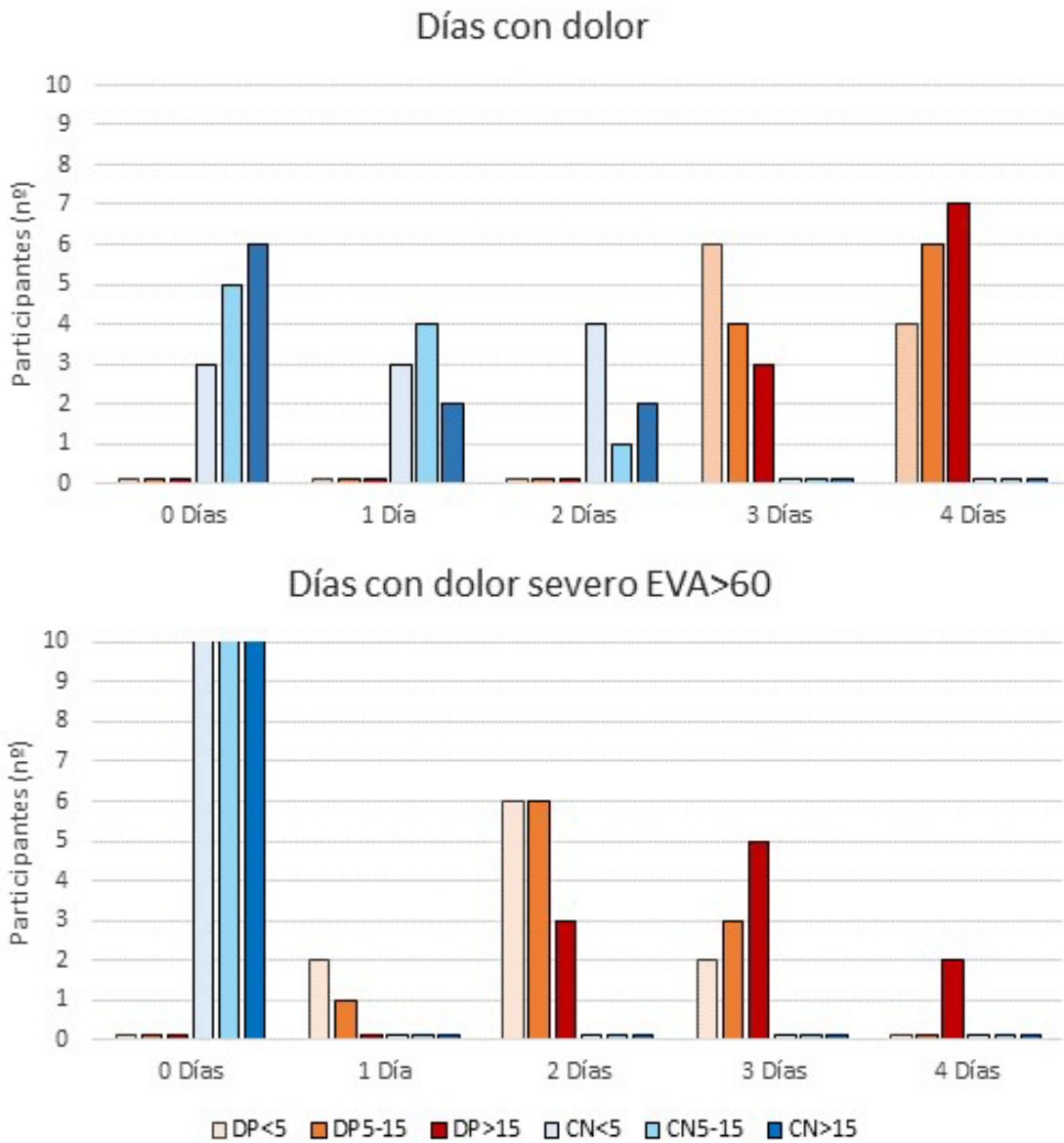


Figura 23. Número de días con dolor menstrual (arriba) y con dolor menstrual severo (abajo). Abreviaturas: DP, dismenorrea primaria; CN, controles; <5, hasta 5 años desde la menarquía; 5-15, entre 5 y 15 años desde la menarquía; >15, más de 15 años desde la menarquía; EVA>60, dolor menstrual por encima de 60/100mm.

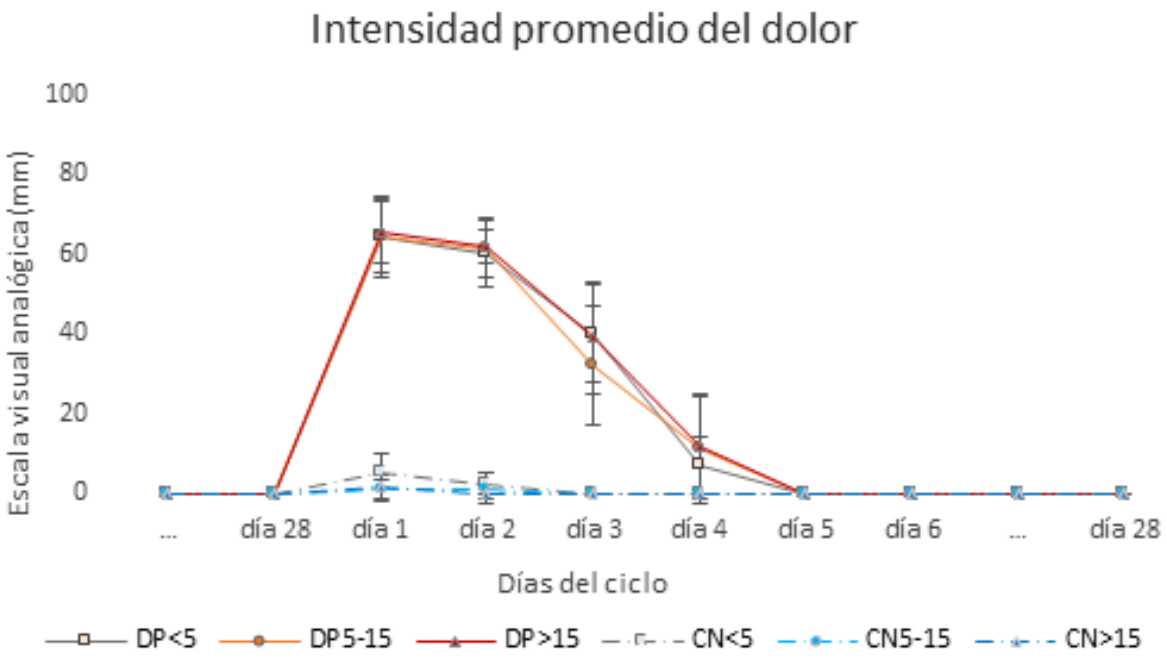
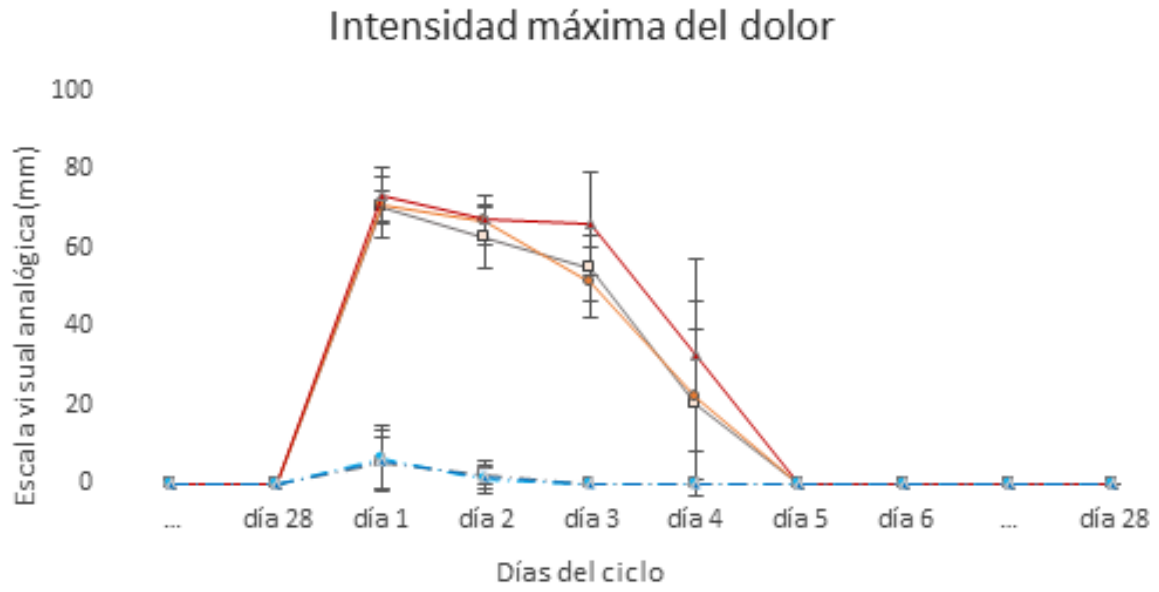


Figura 24. Intensidad máxima diaria del dolor (arriba) e intensidad promedio diaria del dolor (abajo), a lo largo del ciclo menstrual. Abreviaturas: DP, dismenorrea primaria; CN, controles; <5, hasta 5 años desde la menarquía; 5-15 entre 5 y 15 años desde la menarquía; >15, más de 15 años desde la menarquía.

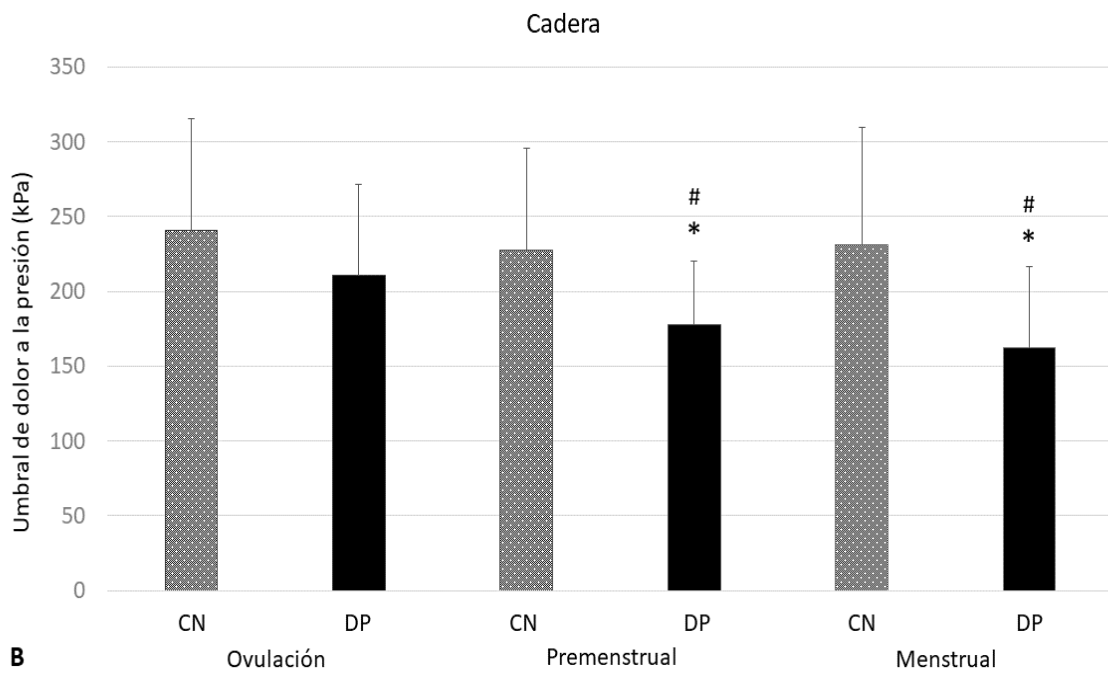
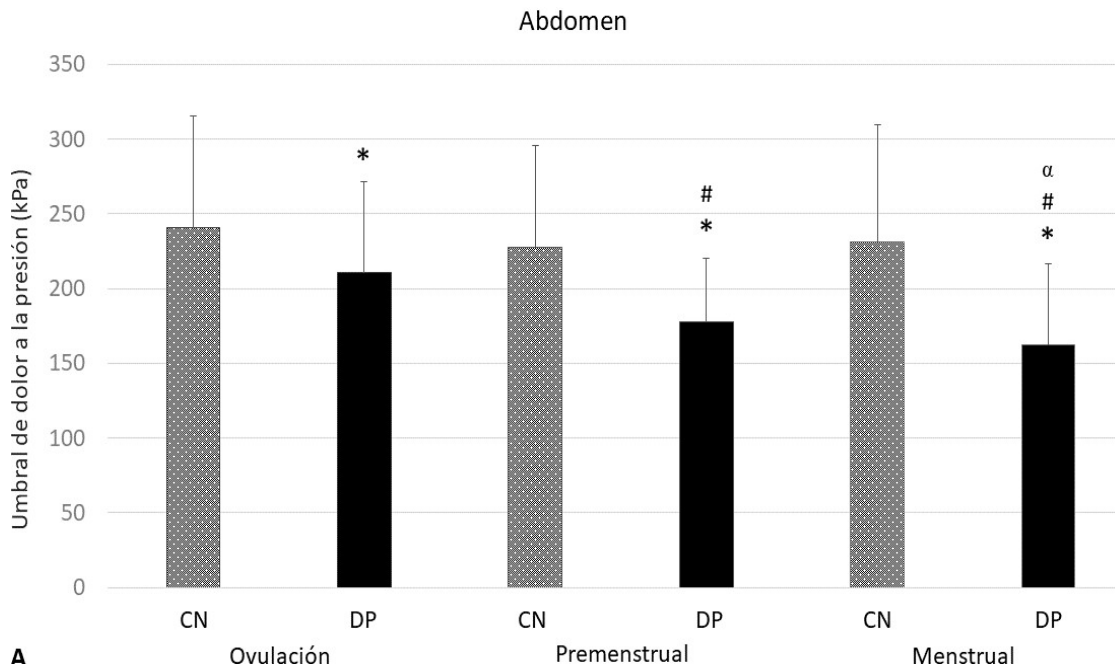
6.4. UMBRALES DE DOLOR A LA PRESIÓN

Hubo una interacción *grupo*fase* para todas las localizaciones de los UDP. Las comparaciones post-hoc indicaron que el grupo DP, en comparación con el CN, mostró menores UDP en el abdomen y el brazo en todas las fases del ciclo menstrual, y menores UDP en la cadera durante las fases premenstrual y menstrual (Bonferroni: $P<0,05$). Las mujeres con DP presentaron UDP más bajos durante las fases menstrual y premenstrual que en la ovulación en las todas las localizaciones, mientras que estas diferencias sólo existieron en el UDP del punto abdominal en el grupo CN (Bonferroni: $P<0,05$) (tabla 6; fig. 25).

Tabla 6. Umbrales de dolor a la presión en los grupos DP y CN.

		DP (n=30)	CN (n=30)
UDP abdomen	OVULACIÓN	* 179 \pm (33)	244 \pm (182)
	PREMENSTRUAL	*# 149 \pm (38)	# 216 \pm (49)
	MENSTRUAL	*# α 133 \pm (41)	# α 228 \pm (57)
UDP cadera	OVULACIÓN	211 \pm (183)	241 \pm (176)
	PREMENSTRUAL	*# 178 \pm (42)	228 \pm (68)
	MENSTRUAL	*# 163 \pm (107)	231 \pm (69)
UDP brazo	OVULACIÓN	* 209 \pm (172)	239 \pm (183)
	PREMENSTRUAL	*# 174 \pm (184)	227 \pm (143)
	MENSTRUAL	*# 165 \pm (40)	238 \pm (52)

Valores de media \pm (desviación estándar) de los umbrales de dolor a la presión (UDP). Símbolos: * diferencias respecto al grupo control; # diferencias respecto a la fase de ovulación en un mismo grupo; α diferencias respecto a la fase premenstrual en un mismo grupo (Bonferroni, $P<0,05$). Abreviaturas: DP, dismenorrea primaria; CN, controles.



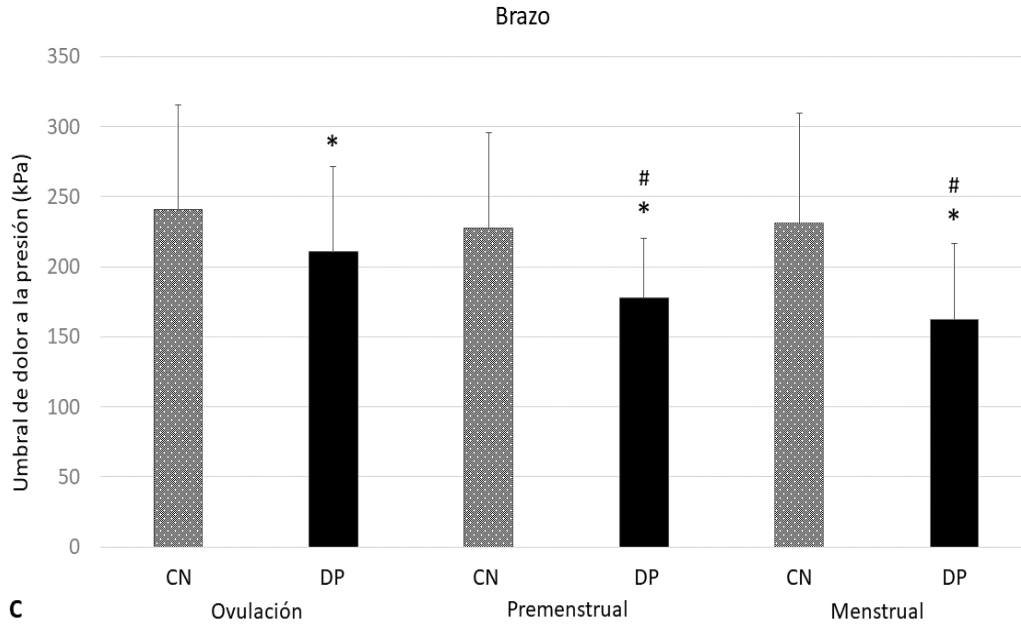


Figura 25. Valores de media y desviación estándar de los umbrales de dolor a la presión (UDP) en el abdomen (A), la cadera (B) y el brazo (C). Símbolos: * diferencias respecto al grupo control; # diferencias respecto a la fase de ovulación, dentro de un grupo; α diferencias respecto a la fase premenstrual, dentro de un grupo (Bonferroni, $P < 0,05$). Abreviaturas: DP, dismenorrea primaria; CN, controles.

Se encontraron interacciones *grupo*subgrupo*fase* en las ANOVAs de 3 factores para los UDP de las localizaciones del abdomen y del brazo. El análisis post-hoc reveló UDP disminuidos en los subgrupos DP5-15 y DP>15 en comparación con los subgrupos CN5-15 y CN>15, respectivamente, en todas las fases del ciclo menstrual, en las localizaciones del abdomen y del brazo, mientras que el subgrupo DP<5 solo mostró menores UDP que el subgrupo CN<5 durante la fase de menstruación (Bonferroni: $P < 0,05$). Además, las CN<5 mostraron menores UDP a nivel abdominal respecto a las CN5-15 durante las fases de ovulación y premenstrual, y menores que las CN>15 en la ovulación (Bonferroni: $P < 0,05$). Al considerar los valores globales del ciclo menstrual, el subgrupo CN<5 presentó menores UDP a nivel abdominal que las CN5-15 y CN>15. No se encontraron diferencias entre los subgrupos DP en ninguna localización (tabla 7; fig. 26).

Tabla 7. Umbrales de dolor a la presión en los subgrupos de DP y CN.

	< 5 años		5-15 años		> 15 años	
	DP (n=10)	CN (n=10)	DP (n=10)	CN (n=10)	DP (n=10)	CN (n=10)
UDP abd						
OVULACIÓN	200 ±(28)	182 ±(58)	* 179 ±(32)	£ 265 ± ⁽¹⁸²⁾	* 158 ±(26)	£ 287 ± ⁽⁶⁴⁾
PREMENSTRUAL	# 164 ±(49)	197 ±(45)	*# 150 ±(35)	# 235 ±(65)	* 135 ±(24)	# 215 ±(24)
MENSTRUAL	*# 153 ± ⁽¹⁵¹⁾	196 ±(57)	*# 131 ±(40)	250 ±(68)	*#α 114 ±(21)	# 238 ±(26)
UDP cadera						
OVULACIÓN	221 ±(55)	222 ±(70)	226 ± ⁽¹⁸⁵⁾	292 ±(61)	186 ±(34)	208 ±(69)
PREMENSTRUAL	189 ±(45)	231 ±(57)	186 ±(52)	265 ±(50)	159 ±(22)	188 ± ⁽¹⁷⁰⁾
MENSTRUAL	177 ±(61)	244 ± ⁽¹⁸²⁾	173 ± ⁽¹⁰⁷⁾	266 ±(69)	138 ±(42)	183 ±(80)
UDP brazo						
OVULACIÓN	234 ±(31)	206 ±(69)	* 205 ±(49)	256 ± ⁽¹⁸⁴⁾	* 188 ±(52)	254 ±(61)
PREMENSTRUAL	# 175 ±(25)	218 ±(61)	*# 169 ±(49)	239 ±(50)	* 178 ±(61)	# 225 ±(61)
MENSTRUAL	*# 184 ±(31)	226 ± ⁽¹⁸⁶⁾	*# 165 ± ⁽¹⁸⁴⁾	247 ±(47)	*#α 144 ±(33)	240 ±(42)

Valores de media ±(desviación estándar) de los umbrales de dolor a la presión (UDP). Símbolos: * diferencias comparadas con el correspondiente subgrupo CN; # diferencias respecto a la fase de ovulación, dentro de un subgrupo; α diferencias respecto a la fase premenstrual, dentro de un subgrupo (Bonferroni, $P < 0,05$). Abreviaturas: <5, hasta años desde la menarquía; 5-15, entre 5 y 15 años desde la menarquía; >15, más de 15 años desde la menarquía. Abreviaturas: DP, dismenorrea primaria; CN, controles; abd, abdominal.

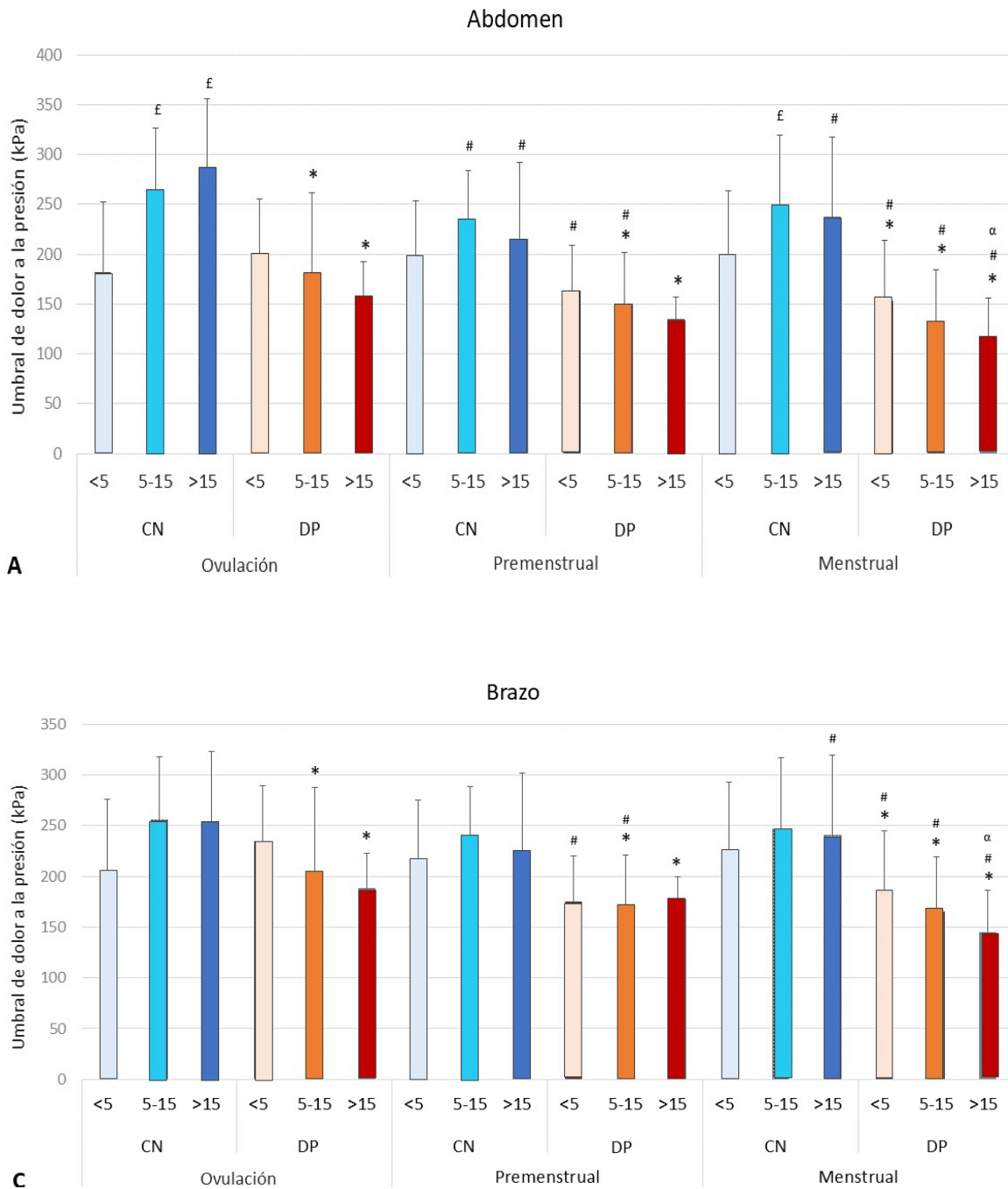


Figura 26. Valores de media y desviación estándar de los umbrales de dolor a la presión (UDP) en el abdomen (A) y en el brazo (B). Símbolos: * diferencias comparadas con el correspondiente subgrupo CN; # diferencias respecto a la fase de ovulación, dentro de un subgrupo; α diferencias respecto a la fase premenstrual, dentro de un subgrupo; £ diferencias comparadas con el subgrupo <5, dentro del mismo grupo CN o DP (Bonferroni, $P < 0,05$). Abreviaturas: DP, dismenorrea primaria; CN, controles; <5, hasta 5 años desde la menarquía; 5-15, entre 5 y 15 años desde la menarquía; >15, más de 15 años desde la menarquía.

6.5. INTENSIDAD DEL DOLOR INDUCIDO POR PRESIÓN, SUMACIÓN TEMPORAL DEL DOLOR Y DOLOR RESIDUAL

En la ANOVA de tres factores realizada para los parámetros de la estimulación por presión se encontró interacción *grupo*fase* para la EVA-60s y la EVA-residual, y efecto de *grupo* para la EVA-60s, la EVA-residual y la STD. La EVA-residual se halló aumentada en el grupo DP en comparación con el CN durante la fase menstrual. La prueba exacta de Fisher mostró un mayor número de mujeres con dolor residual en el grupo DP frente al grupo CN (19 mujeres DP frente a 4 CN) durante la fase menstrual del ciclo ($P < 0,001$). Además, en la ANOVA, las mujeres con DP presentaron valores superiores en la EVA-residual durante la fase menstrual respecto a las fases ovulatoria y premenstrual, mientras que las CN no mostraron diferencias a lo largo del ciclo menstrual. En cuanto a los valores globales del ciclo, el grupo DP presentó un aumento en los parámetros de EVA-60s, STD y EVA-residual frente al grupo CN (Bonferroni: $P < 0,05$) (Tabla 8).

Tabla 8. Parámetros del dolor inducido por presión en los grupos DP y CN.

		DP (n=30)	CN (n=30)
EVA-30s	OVULACION	25,8 ±(8,8)	26,9 ± (8,0)
	PREMENSTRUAL	27,2 ±(10,7)	28,8 ±(12,2)
	MENSTRUAL	31,3 ±(10,0)	29,2 ±(10,9)
EVA-60s *	OVULACION	53,2 ±(12,0)	46,7 ± ⁽¹¹⁸⁾
	PREMENSTRUAL	54,5 ±(14,7)	48,7 ± ⁽¹⁷²⁾
	MENSTRUAL	60,1 ±(18,2)	53,9 ±(13,4)
STD *	OVULACION	28,0 ±(10,7)	19,5 ±(11,6)
	PREMENSTRUAL	27,3 ±(11,8)	19,9 ±(15,0)
	MENSTRUAL	28,8 ±(15,9)	22,6 ±(14,0)
EVA-residual *	OVULACION	0 [0-6]	0 [0-0]
	PREMENSTRUAL	0 [0-11]	0 [0-0]
	MENSTRUAL	*#α 15,5 [7-23]	0 [0-0]
Dolor residual (n) *	OVULACION	8	5
	PREMENSTRUAL	10	5
	MENSTRUAL	* 19	4

Valores de media ±(desviación estándar), o mediana [rango intercuartílico], de la intensidad del dolor inducido por presión. Símbolos: * diferencias respecto al grupo control (ubicado junto al nombre de la variable indica diferencias en el valor promedio del ciclo completo, sin diferenciar entre fases); # diferencias respecto a la fase de ovulación en un mismo grupo; α diferencias respecto a la fase premenstrual en un mismo grupo (Bonferroni, $P<0,05$). Abreviaturas: DP, dismenorrea primaria; CN, controles; EVA, escala visual analógica; STD, sumación temporal del dolor; n, número de participantes que informaron dolor residual.

Además, en la ANOVA de tres factores se halló interacción *grupo*subgrupo*fase* para la EVA-60s. El análisis post-hoc mostró mayor EVA-60s en el subgrupo DP5-15 frente al subgrupo CN5-15 en fase premenstrual, así como mayor en el subgrupo CN>15 en comparación con el CN5-15 (Bonferroni: $P<0,05$) (Tabla 9).

Tabla 9. Parámetros del dolor inducido por presión en los subgrupos de DP y CN.

	< 5 años		5-15 años		> 15 años	
	DP (n=10)	CN (n=10)	DP (n=10)	CN (n=10)	DP (n=10)	CN (n=10)
EVA-30s						
OVULACION	27,6 ±(10,7)	25,3 ±(7,9)	24,3 ±(9,6)	25,8 ±(9,3)	25,4 ±(5,9)	29,6 ±(6,7)
PREMENSTRUAL	28,7 ±(6,6)	32,3 ±(15,8)	27,9 ±(15,3)	24,0 ±(8,5)	25,0 ± (9,2)	30,1 ±(10,8)
MENSTRUAL	30,3 ±(11,0)	25,7 ±(11,6)	31,4 ±(11,6)	33,3 ±(13,0)	32,2 ±(7,9)	28,6 ±(6,8)
EVA-60s						
OVULACION	49,8 ±(9,1)	47,2 ±(10,2)	53,0 ±(16,5)	45,2 ±(18,4)	56,8 ±(9,2)	47,7 ±(11,9)
PREMENSTRUAL	51,0 ±(14,9)	47,8 ±(19,7)	* 56,1 ±(16,9)	38,4 ±(11,8)	56,3 ±(13,0)	# 60,1 ±(15,2)
MENSTRUAL	55,6 ±(21,1)	47,5 ±(6,8)	55,6 ±(16,7)	α 57,2 ±(14,3)	69,1 ±(14,6)	57,2 ±(16,1)
STD						
OVULACION	23,9 ±(7,5)	21,9 ±(11,8)	28,7 ±(11,1)	18,5 ±(15,0)	31,4 ±(12,3)	18,1 ±(7,6)
PREMENSTRUAL	22,3 ±(11,2)	15,5 ±(17,6)	28,2 ±(12,9)	14,4 ±(13,3)	31,3 ±(10,3)	30,0 ±(8,4)
MENSTRUAL	25,3 ±(18,0)	21,8 ±(9,1)	24,2 ±(14,1)	23,9 ±(15,5)	36,9 ±(13,3)	22,3 ±(17,4)
EVA-residual						
OVULACION	0 [0-2]	0 [0-10]	0 [0-6]	0 [0-0]	0 [0-18]	0 [0-5]
PREMENSTRUAL	0 [0-0]	0 [0-7]	0 [0-12]	0 [0-0]	5,5 [3-23]	0 [0-4]
MENSTRUAL	8,5 [5-21]	0 [0-0]	7,5 [4-20]	0 [0-6]	21 [7-19]	0 [0-0]
D.residual (n)						
OVULACION	2	3	3	0	3	2
PREMENSTRUAL	1	3	4	0	5	2
MENSTRUAL	6	1	5	2	8	1

Valores de media ±(desviación estándar), o mediana [rango intercuartílico], de la intensidad del dolor inducido por presión. Símbolos: * diferencias respecto al correspondiente subgrupo emparejado de CN; # diferencias respecto a la fase de ovulación, dentro de un subgrupo; α diferencias respecto a la fase premenstrual, dentro de un subgrupo; £ diferencias comparadas con el subgrupo <5, dentro del mismo grupo CN o DP (Bonferroni, P<0,05); & diferencias respecto al subgrupo 5-15 dentro del mismo grupo. Subgrupos: <5 años desde la menarquía; 5-15 años desde la menarquía; >15 años desde la menarquía. Abreviaturas: DP, dismenorrea primaria; CN, controles; EVA, escala visual analógica; STD, sumación temporal del dolor; D, dolor; n, número de participantes que informó dolor residual.

6.6. DISTRIBUCIÓN DEL DOLOR INDUCIDO POR PRESIÓN

En la ANOVA de 3 factores, se encontró interacción *grupo*fase*, así como efecto de grupo. El análisis pos-hoc reveló que las mujeres con DP mostraron áreas de dolor más expandidas frente al grupo CN durante la menstruación y en los valores globales del ciclo (Bonferroni: $P < 0,05$). En el grupo DP, la distribución del dolor inducido fue mayor durante las fases menstrual y premenstrual en comparación con la ovulación (Bonferroni: $P < 0,05$), mientras que no varió a lo largo del ciclo menstrual en el grupo CN (tabla 10; fig. 27).

Tabla 10. Cuantificación de la distribución del dolor inducido por presión en los grupos DP y CN.

	DP (n=30)	CN (n=30)
Tamaño-AREA-60s (píxeles) *		
OVULACION	382 \pm (375)	572 \pm (167)
PREMENSTRUAL	# 1000 \pm (1288)	811 \pm (1630)
MENSTRUAL	*# 1515 \pm (2372)	634 \pm (1267)
nºAREA-60s (nº)		
OVULACION	1 [1-1]	1 [1-1]
PREMENSTRUAL	1 [1-1]	1 [1-1]
MENSTRUAL	1 [1-1]	1 [1-1]

Valores de media \pm (desviación estándar), o mediana [rango intercuartílico], del número de píxeles indicativo del tamaño del área, y del número de áreas de dolor inducido por presión. Símbolos: * diferencias respecto al grupo control; # diferencias respecto a la fase de ovulación en un mismo grupo (Bonferroni, $P < 0,01$). Abreviaturas: DP, dismenorrea primaria; CN, controles.

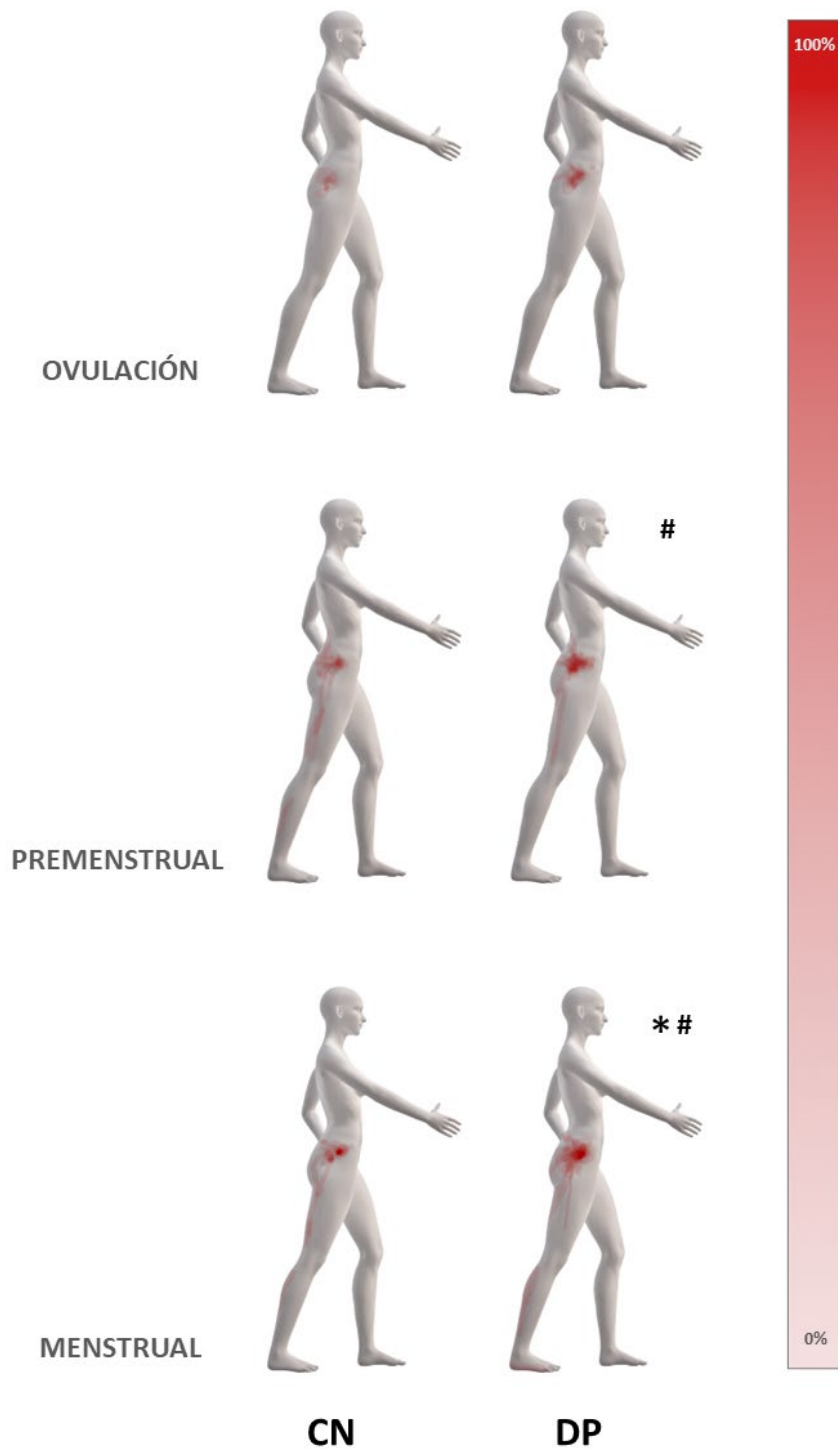


Figura 27. Superposición de las áreas de dolor de todos los mapas corporales digitales), representando la distribución del dolor inducido por presión. El color rojo más intenso representa las áreas marcadas por el 100% de las participantes, degradándose progresivamente hasta el 0%, correspondiente a las áreas que no fueron marcadas por ninguna participante. Símbolos: * diferencias respecto al grupo CN; # diferencias respecto a la fase de ovulación (Bonferroni, $P < 0,01$). Abreviaturas: DP, dismenorrea primaria; CN, controles.

En la ANVOA de tres factores, se halló también interacción *grupo*subgrupo*fase* para el tamaño del AREA-60s. En el post-hoc, el subgrupo DP>15 mostró áreas de dolor aumentadas frente a los subgrupos DP5-15 y DP<5 durante la fase menstrual, así como aumentadas respecto al subgrupo DP<5 durante la fase premenstrual (Bonferroni: P<0,05). No se encontraron diferencias entre los subgrupos CN (tabla 11).

Tabla 11. Cuantificación de la distribución del dolor inducido por presión en los subgrupos de DP y CN.

	< 5 años		5-15 años		> 15 años	
	DP (n=10)	CN (n=10)	DP (n=10)	CN (n=10)	DP (n=10)	CN (n=10)
Tamaño-AREA-60s (píxeles)						
OVULACION	268 ±(192)	603 ± ⁽¹¹⁰⁾	508 ±(574)	307 ±(192)	369 ± ⁽¹⁸¹⁾	806 ±(1704)
PREMENSTRUAL	252 ±(155)	756 ±(1165)	* 1348 ±(1771)	261 ± ⁽⁶⁹⁾	£ 1401 ±(1117)	1418 ±(2537)
MENSTRUAL	# 697 ±(752)	259 ±(256)	750 ±(630)	905 ±(1592)	*#α£& 3098 ±(3604)	740 ±(1524)
nº-AREA-60s (nº)						
OVULACION	1 [1-1]	1 [1-1]	1 [1-1]	1 [1-1]	1 [1-1]	1 [1-1]
PREMENSTRUAL	1 [1-1]	1 [1-1.3]	1 [1-1]	1 [1-1]	1 [1-1.3]	1 [1.5]
MENSTRUAL	1 [1-1]	1 [1-1]	1 [1-1]	1 [1-1]	1 [1-2]	1 [1-1]

Valores de media ±(desviación estándar), o mediana [rango intercuartílico], del tamaño del área, y del número de áreas de dolor inducido por presión. Símbolos: * diferencias respecto al correspondiente subgrupo emparejado de CN; # diferencias respecto a la fase de ovulación, dentro de un subgrupo; α diferencias respecto a la fase premenstrual, dentro de un subgrupo; £ diferencias comparadas con el subgrupo <5, dentro del mismo grupo CN o DP; & diferencias respecto al subgrupo 5-15 dentro del mismo grupo (Bonferroni, P<0,05). Abreviaturas: DP, dismenorrea primaria; CN, controles; <5, hasta 5 años desde la menarquía; 5-15, entre 5 y 15 años desde la menarquía; >15, más de 15 años desde la menarquía.

6.7. MODULACIÓN DEL DOLOR MENSTRUAL

Ninguna participante presentó dolor basal en las sesiones realizadas durante las fases ovulatoria o premenstrual. Todas las participantes del grupo DP, y ninguna del grupo CN, informaron de dolor menstrual basal durante la sesión de evaluación realizada en la fase menstrual (tabla 12). La ANOVA de un factor indicó un efecto *subgrupo para* el número de áreas de DM-basal, que fue mayor en el subgrupo DP>15 frente al DP5-15 en el post-hoc, mientras que la intensidad y el tamaño del área del DM-basal fueron similares entre los subgrupos de DP.

Se halló un efecto *subgrupo para* la modulación de la intensidad del dolor menstrual y del tamaño de las áreas de dolor menstrual tras el dolor inducido. En el post-hoc, el subgrupo DP>15 mostró menor modulación de la intensidad en comparación con los subgrupos DP<5 y DP5-15 (Bonferroni: $P<0,01$), así como una menor modulación del tamaño del área de dolor frente al subgrupo DP<5 (Bonferroni: $P<0,01$) (tabla 13; fig. 28). Además, la prueba exacta de Fisher encontró un menor porcentaje de mujeres que modularon la intensidad del dolor en el subgrupo DP>15 (10%) en comparación con DP<5 (80%) y DP5-15 (70%) (Bonferroni: $P<0,05$) (tabla 13).

Tabla 12. Intensidad y distribución del dolor menstrual basal y condicionado en subgrupos de DP.

	DP<5 (n=10)	DP5-15 (n=10)	DP>15 (n=10)
EVA-DM-basal	35.5 ±(18.5)	42.8 ±(17.7)	42.8 ±(15.9)
Tamaño-AREA-DM-basal (píxeles)	4459 [2363-6446]	5039 [2325-5932]	8851 [2047-14832]
nº-AREA-DM-basal	1,5 [1-2]	1 [1-2]	& 2 [1-3]
Participantes DM-basal (%)	100%	100%	100%
EVA-DM-cond.	20.5 [5.5-32.3]	32 [9-57.3]	£& 57 [47.5-75.3]
Tamaño-AREA-DM-cond (píxeles)	1789 [537-2450]	2970 [692-4598]	£ 4624 [3369-16663]
nº-AREA-DM-cond	1 [1-1]	1 [1-2.3]	£ 2 [1.8-3.3]
Participantes DM-cond (%)	90%	80%	100%

Valores de media ±(desviación estándar), mediana [rango intercuartílico] de la intensidad, el tamaño (píxeles) y el número (nº) de áreas del dolor menstrual en estado basal, y en estado condicionado tras la estimulación dolorosa, en los subgrupos de dismenorrea primaria (DP). Símbolos: £ diferencias respecto al subgrupo DP<5; & diferencias respecto al subgrupo DP5-15 (Bonferroni, P<0,05). Abreviaturas: <5, hasta 5 años desde la menarquía; 5-15, entre 5 y 15 años desde la menarquía; >15, más de 15 años desde la menarquía; EVA, escala visual analógica; DM, dolor menstrual; (%), porcentaje de participantes que presentaron dolor; cond, condicionado.

Tabla 13. Modulación de la intensidad y distribución del dolor menstrual en subgrupos de DP.

	DP <5 (n=10)	DP5-15 (n=10)	DP >15 (n=10)
%MOD EVA	-40.2 ±(40.4)	-27.6 ± ⁽¹⁰⁷⁾	£& 57.6 ±(52.6)
%MOD Tamaño-AREA	-59.5 [(-75.8)-(-53.5)]	-36 [(-88)-1.5]	£ -1.5 [(-51.5)-80.3]
%MOD nº-AREA	-25 [(-50)-0]	0 [(-50)-0]	0 [(-50)-100]
Participantes MOD EVA (%)	100%	70%	£& 10%
Participantes MOD Tamaño-AREA (%)	100%	80%	£ 50%

Valores de media ±(desviación estándar) o mediana [rango intercuartílico] de la modulación del dolor menstrual, y porcentaje de participantes que inhibieron el dolor (%), en los subgrupos de dismenorrea primaria (DP). Símbolos: £ diferencias respecto al subgrupo DP<5; & diferencias respecto al subgrupo DP5-15 (Bonferroni, P<0,05). Abreviaturas: <5, hasta 5 años desde la menarquía; 5-15, entre 5 y 15 años desde la menarquía; >15, más de 15 años desde la menarquía; % MOD, porcentaje de modulación del dolor, un valor negativo indica inhibición del dolor, y un valor positivo indica facilitación del dolor, en sus características de intensidad, tamaño del área y número de áreas, respectivamente; EVA, escala visual analógica.

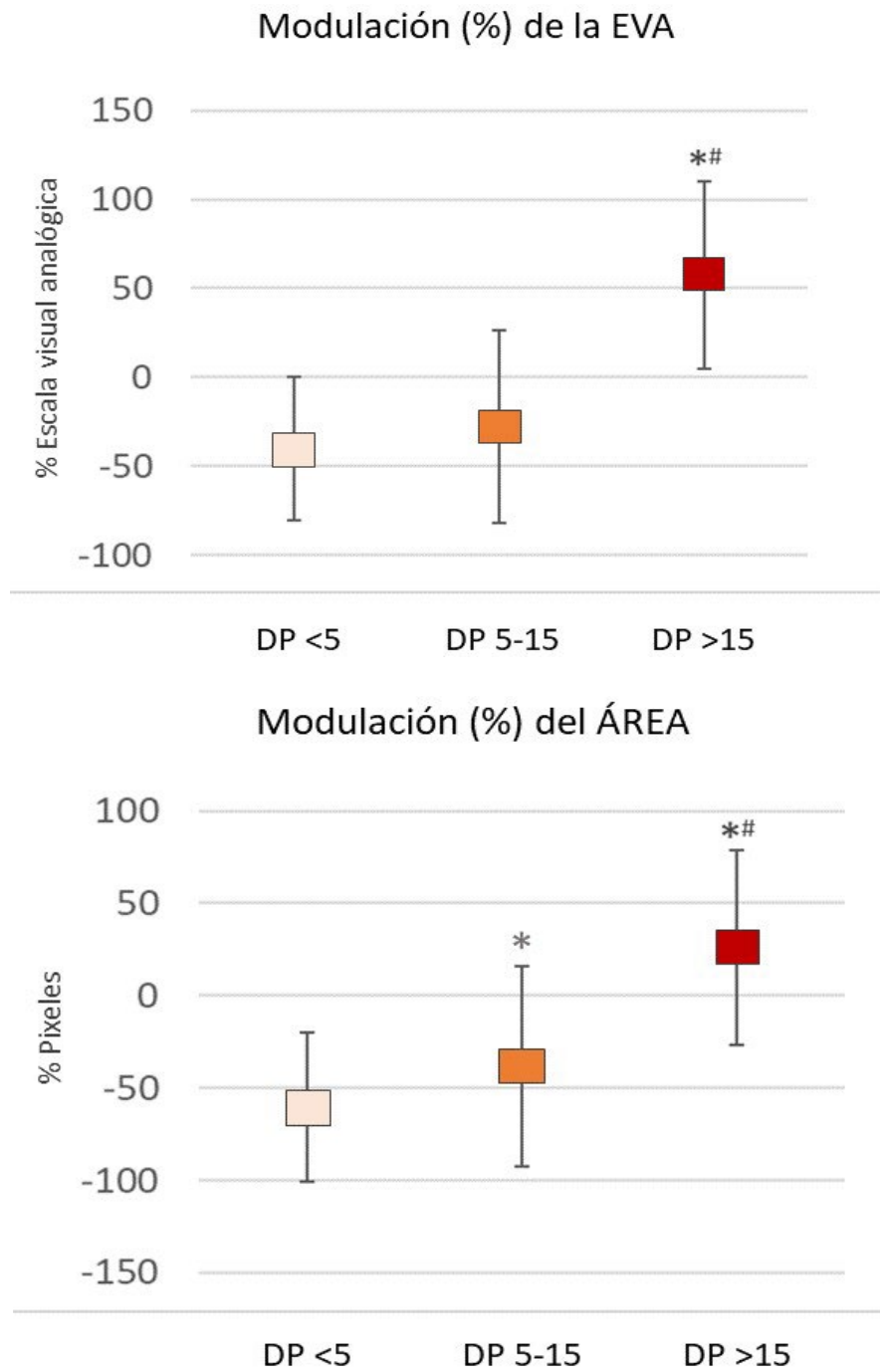


Figura 28. Media y desviación estándar del porcentaje de modulación de la intensidad (arriba) y del tamaño del área (abajo) del dolor menstrual, tras el dolor inducido por presión, en los subgrupos de dismenorrea primaria (DP). Un valor positivo indica un aumento (facilitación) y un valor negativo significa una disminución (inhibición) del dolor, respectivamente. Símbolos: * diferencias respecto al subgrupo DP<5; # diferencias respecto al subgrupo DP5-15 (Bonferroni, $P<0,05$). Abreviaturas: <5, hasta 5 años desde la menarquía; 5-15, entre 5 y 15 años desde la menarquía; >15, más de 15 años desde la menarquía.

6.8. ESTUDIO DE CORRELACIONES

Las tablas 14-16 presentan los coeficientes de correlación que se hallaron en el grupo de DP en cada fase del ciclo menstrual.

No se halló ninguna correlación significativa entre ninguna de las variables de depresión, ansiedad o estrés, con los UDP, el dolor inducido por presión, el dolor menstrual o la modulación del dolor menstrual. Tampoco la edad de menarquía se asoció a la intensidad o la expansión del área del dolor menstrual.

Los UDP evaluados en el abdomen, el brazo y la cadera mostraron una fuerte asociación entre sí durante la menstruación ($r > 0,69$, $P < 0,001$). En cuanto a los parámetros de dolor inducido por la presión, la correlación entre el tamaño de las áreas de dolor y la intensidad del dolor residual fue muy fuerte durante las fases menstrual y premenstrual ($0,81 < \rho < 0,82$), mientras que fue moderada en la ovulación ($\rho = 0,58$) ($P < 0,001$).

Se halló una correlación fuerte entre la distribución del dolor menstrual y la distribución del dolor inducido por la presión durante la menstruación ($r = 0,71$, $P < 0,001$). Además, la intensidad máxima del dolor menstrual se correlacionó con los UDP del abdomen ($r = -0,67$, $P < 0,001$) y de la cadera ($\rho = -0,499$, $P = 0,005$) durante la fase premenstrual.

Una mayor intensidad ($r = 0,58$, $P = 0,001$), y sumación temporal ($r = 0,55$, $P = 0,001$) del dolor inducido por presión, así como una disminución de los UDP en la cadera ($\rho = -0,55$, $P = 0,002$) se asociaron a una menor modulación de la intensidad del dolor menstrual. La modulación de la intensidad y de las áreas del dolor menstrual mostraron correlación ($\rho = 0,59$, $P = 0,001$).

Tabla 14. Valores de correlación (ρ) entre las variables en fase de ovulación, en mujeres con dismenorrea primaria.

	UDP abdomen	UDP Cadera	UDP Brazo	EVA-60s	STD	EVA residual	Tamaño AREA-60s	EVA-max DM	Tamaño AREA-DM	DASS-21
UDP abdomen	ρ 1.000	0.529 a	0.457	-0.439	-0.283	0.075 a	-0.039	-0.302	-0.372	0.346 a
	Valor P	0.003	0.011	0.015	0.130	0.695	0.837	0.105	0.043	0.061
UDP Cadera	ρ 1.000	1.000	0.464 a	-0.048 a	-0.237 a	0.376 a	0.144 a	-0.219 a	-0.277 a	0.325 a
	Valor P		0.010	0.803	0.207	0.041	0.449	0.244	0.138	0.080
UDP Brazo	ρ 1.000	1.000	1.000	-0.264	-0.181	0.114 a	0.145	-0.104	-0.180	0.045 a
	Valor P			0.159	0.340	0.549	0.446	0.586	0.342	0.812
EVA-60s	ρ 1.000	1.000	1.000	1.000	0.694	-0.027 a	-0.012	0.303	0.301	-0.191 a
	Valor P				0.000	0.888	0.948	0.104	0.106	0.312
STD	ρ 1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	-0.062 a	0.053	0.392	0.432	-0.053 a
	Valor P					0.744	0.782	0.032	0.017	0.782
EVA residual	ρ 1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	0.576 a	-0.065 a	0.077 a	0.142 a
	Valor P						0.001	0.734	0.684	0.456
Tamaño AREA-60s	ρ 1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	0.109	0.279	0.345 a
	Valor P							0.565	0.135	0.062
EVA-max DM	ρ 1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	0.178	0.149 a
	Valor P								0.346	0.432
Tamaño AREA-DM	ρ 1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	0.159 a
	Valor P									0.403
DASS-21	ρ 1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000
	Valor P									

N=30. ρ expresado como r de Pearson a menos que se indique. a Valores rho de Spearman. UDP, umbral de dolor a la presión; STD, sumación temporal del dolor; AREA-60s, área de dolor provocado por presión; DM, dolor menstrual; EVA, escala visual analógica; EVA-max, intensidad máxima del dolor menstrual; DASS-21, escala de ansiedad depresión y estrés de 21 ítems. Los números resaltados en negrita representan una correlación significativa tras la corrección de Bonferroni (P=0,05/29: P<0,0017 para EVA-max DM y tamaño AREA-DM; P=0,05/9: P<0,0055 para el resto de los parámetros).

Tabla 15. Valores de correlación (ρ) entre las variables en fase premenstrual, en mujeres con dismenorrea primaria.

	UDP abdomen	UDP Cadera	UDP Brazo	EVA-60s	STD	EVA residual	Tamaño AREA-60s	EVA-max DM	Tamaño AREA-DM
UDP abdomen	ρ 1.000	0.586 a	0.327	-0.217	-0.201	-0.263 a	-0.207 a	-0.676	-0.143
	Valor P	0.001	0.078	0.249	0.287	0.160	0.272	0.000	0.450
UDP Cadera	ρ 1.000	1.000	0.383 a	-0.342 a	-0.391 a	-0.453 a	-0.361 a	-0.499 a	-0.138 a
	Valor P		0.037	0.064	0.032	0.012	0.050	0.005	0.465
UDP Brazo	ρ		1.000	0.097	-0.054	0.093 a	0.103 a	-0.229	0.262
	Valor P			0.611	0.777	0.626	0.589	0.225	0.162
EVA-60s	ρ		1.000	1.000	0.694	0.499 a	0.489 a	0.273	0.334
	Valor P				0.000	0.005	0.006	0.145	0.071
STD	ρ				1.000	0.437 a	0.382 a	0.217	0.495
	Valor P					0.016	0.037	0.249	0.005
EVA residual	ρ					1.000	0.813 a	0.316 a	0.455 a
	Valor P						0.000	0.089	0.011
Tamaño AREA-60s	ρ						1.000	0.218	0.447
	Valor P							0.247	0.013
EVA-max DM	ρ							1.000	0.178
	Valor P								0.346
Tamaño AREA-DM	ρ								1.000
	Valor P								

N=30. ρ expresado como r de Pearson a menos que se indique. a Valores rho de Spearman. UDP: umbrales de dolor a la presión; STD: sumación temporal del dolor; AREA-60s, área de dolor provocado por presión; DM, dolor menstrual; EVA, escala visual analógica; EVA-max, intensidad máxima del dolor menstrual. Los números resaltados en negrita representan una correlación significativa tras la corrección de Bonferroni ($P=0,05/29$; $P<0,0017$ para EVA-max DM y tamaño AREA DM; $P=0,05/8$; $P<0,0063$ para el resto de los parámetros).

Tabla 16. Valores de correlación (p) entre las variables en fase menstrual, en mujeres con dismenorrea primaria.

	UDP abdomen	UDP Cadera	UDP Brazo	EVA- 60s	STD	EVA residual	Tamaño AREA- 60s	EVA DM- basal	Tamaño AREA DM- basal	%MOD EVA	%MOD Tamaño AREA	EVA- max DM	Tamaño AREA DM	DASS- 21
UDP	p	1.000	0.726 a	-0.127 a	-0.105 a	0.190 a	0.099 a	-0.438 a	-0.448 a	-0.479 a	-0.404 a	-0.444 a	-0.100 a	0.057 a
abdomen	Valor P		0.000	0.503	0.579	0.315	0.603	0.015	0.013	0.007	0.027	0.014	0.598	0.765
UDP	p	1.000	0.689 a	-0.217 a	-0.221 a	-0.022 a	-0.013 a	-0.123 a	-0.401 a	-0.551 a	-0.290 a	-0.429 a	-0.147 a	0.010 a
Cadera	Valor P		0.000	0.250	0.240	0.910	0.945	0.517	0.028	0.002	0.120	0.018	0.438	0.959
UDP Brazo	p	1.000	1.000	-0.263	-0.245	0.167 a	0.017	-0.185	-0.180	-0.495	-0.292 a	-0.541	-0.138	-0.013 a
	Valor P			0.161	0.192	0.377	0.927	0.327	0.342	0.005	0.117	0.002	0.467	0.947
EVA-60s	p	1.000	0.837	0.479 a	0.579	0.209	0.579	0.209	0.051	0.575	0.268 a	0.332	0.505	0.072 a
	Valor P		0.000	0.007	0.001	0.267	0.001	0.267	0.791	0.001	0.152	0.074	0.004	0.705
STD	p	1.000	0.386 a	0.509	0.245	0.192	0.582	0.192	0.105	0.552	0.247 a	0.207	0.511	0.004 a
	Valor P		0.035	0.004	0.192	0.035	0.004	0.192	0.582	0.002	0.189	0.272	0.004	0.981
EVA residual	p	1.000	0.821 a	0.198 a	0.270 a	0.344 a	0.094 a	0.199 a	0.291	0.063	0.621	0.291	0.005	0.747
	Valor P		0.000	0.000	0.295	0.000	0.000	0.295	0.150	0.063	0.621	0.291	0.005	0.747
Tamaño AREA-60s	p	1.000	0.085	0.199	0.466	0.184 a	0.253	0.705	0.292 a	0.009	0.330	0.178	0.000	0.118
	Valor P		0.656	0.292	0.009	0.330	0.178	0.705	0.292	0.009	0.330	0.178	0.000	0.118
EVA DM-basal	p	1.000	0.627	0.042	0.180 a	0.491	0.252	-0.184 a	0.329	0.827	0.340	0.006	0.178	0.329
	Valor P		0.000	0.827	0.340	0.006	0.178	0.329	0.329	0.827	0.340	0.006	0.178	0.329
Tamaño AREA DM-basal	p	1.000	0.207	0.173 a	0.222	0.298	-0.011 a	0.952	0.396	0.000	0.030	0.001	0.489	0.489
	Valor P		0.272	0.360	0.239	0.109	0.952	0.489	0.396	0.000	0.030	0.001	0.489	0.489
%MOD EVA	p	1.000	0.599 a	0.396	0.001	0.489	0.489	0.396	0.001	0.489	0.489	0.396	0.001	0.489
	Valor P		0.000	0.030	0.001	0.489	0.489	0.396	0.001	0.489	0.489	0.396	0.001	0.489

(Continúa en la siguiente página)

(Continuación)

	UDP abdomen	UDP Cadera	UDP Brazo	EVA- 60s	STD	EVA residual	Tamaño AREA- 60s	EVA DM- basal	Tamaño AREA DM- basal	%MOD EVA	%MOD Tamaño AREA	EVA- max DM	Tamaño AREA DM	DASS-21
%MOD										1.000	0.201 a	0.282 a	-0.314 a	
Tamaño AREA											0.287	0.131	0.091	
EVA-max DM										1.000	0.178	0.346	0.919	
Tamaño AREA DM										1.000	0.152 a	0.424	1.000	
DASS-21														1.000
Edad														-0.288 a
menarquia														0.122
														0.115

N=30. ρ expresado como r de Pearson a menos que se indique. a Valores rho de Spearman. UDP: umbrales de dolor a la presión; STD: sumación temporal del dolor; AREA-60s, área de dolor provocado por presión; DM, dolor menstrual; EVA, escala visual analógica; EVA-max, intensidad máxima del dolor menstrual; %MOD: porcentaje de modulación; DASS-21: escala de depresión, ansiedad y estrés de 21 ítems. Los números resaltados en negrita representan una correlación significativa tras la corrección de Bonferroni (P=0,05/29; P<0,0017 para EVA-max DM y tamaño AREA DM; P=0,05/13; P<0,0038 para el resto de los parámetros).

7. DISCUSIÓN

La presente tesis evaluó por primera vez el dolor menstrual y la distribución del dolor inducido por presión, junto a las pruebas sensoriales cuantitativas, contrastando mujeres con DP y controles sanas en diferentes fases del ciclo menstrual. Se encontró hiperalgesia en las mujeres con DP en comparación con las controles, dentro del área de dolor menstrual y en localizaciones remotas asintomáticas, en todas las fases del ciclo menstrual. Además, durante la fase de menstruación, presentaron una distribución más expandida del dolor inducido por presión y mayor dolor residual frente a las controles sanas. Las mujeres con DP mostraron una hiperalgesia incrementada y una distribución más expandida del dolor inducido por presión durante las fases menstrual y premenstrual respecto a la ovulación, en contraposición a la invariabilidad general observada en las controles a lo largo del ciclo. Adicionalmente, el análisis entre subgrupos con diferente duración de la historia de dolor menstrual mostró manifestaciones aumentadas de facilitación de los mecanismos del dolor en las mujeres con una historia más larga de DP.

7.1. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LA DP Y FACTORES ASOCIADOS

Esta tesis doctoral amplía los conocimientos sobre la frecuencia, la calidad y la distribución del dolor menstrual padecido por las mujeres con DP severa. Teniendo en cuenta los resultados actuales, la DP severa es un síndrome en el que el dolor menstrual tiende a durar alrededor de 3-4 días, con 2-3 días sufriendo dolor severo, descrito como "insoportable". Las mujeres con DP de larga duración presentan una distribución del dolor menstrual más expandida, que incluso alcanza más regiones corporales, y más días con dolor severo que las mujeres con una historia de DP de hasta 5 años. Además, una distribución más expandida del dolor menstrual ha mostrado una fuerte asociación con una distribución más expandida del dolor inducido por presión. Por lo tanto, los hallazgos de la presente investigación señalan que la distribución del dolor es un parámetro relevante a la hora de evaluar los mecanismos de dolor en mujeres con DP. Una distribución más expandida del dolor menstrual puede informar sobre una mayor facilitación central de los mecanismos de dolor en este síndrome, y puede ir ligada a la duración de la historia de dolor.

En cuanto a la menarquía temprana, se considera un factor de riesgo para la DP y otros síndromes de dolor crónico.⁽¹⁸⁷⁾ En esta investigación se halló una edad más temprana de menarquía en el grupo de mujeres con DP en comparación con las controles sanas, coincidiendo con los hallazgos de otros estudios en esta población.⁽¹³³⁾ Sin embargo, ninguna participante presentó menarquía precoz (considerada por debajo de los 12 años de edad). Además, no se encontró asociación con los mecanismos de dolor investigados ni con las características del dolor menstrual. Careciéndose de evidencia previa respecto a la influencia de la edad de la menarquía en los mecanismos de dolor en DP, estos resultados sugieren que, en mujeres con DP cuya menarquía tuvo lugar a partir de los 12 años, las manifestaciones de mecanismos de dolor facilitados son independientes de la edad concreta de la menarquía.

Por otro lado, aunque algunos factores emocionales como la depresión, la ansiedad y el estrés se han asociado a la DP,⁽¹³³⁾ la presente tesis coincide con aquellos que no han encontrado diferencias relevantes entre las mujeres con DP y las controles sanas.^(158,161) Además, los niveles de depresión, ansiedad y estrés no han presentado ninguna asociación con las manifestaciones de facilitación central del dolor halladas en DP. Esto es especialmente interesante ya que las participantes de la presente investigación representan al grupo de mujeres con DP más severa, y sugiere que la esfera emocional no está necesariamente afectada en este síndrome. Sin embargo, otros estudios cuyos criterios de selección no fueron rigurosos en cuanto a la presencia de dolor fuera de la fase menstrual del ciclo, han informado de niveles elevados de ansiedad, depresión y estrés en DP. Se sugiere que podrían haber incluido a mujeres con dismenorrea secundaria o comórbida, dado que es frecuente la comorbilidad de la dismenorrea en mujeres con dolor musculoesquelético o migraña, entre otros, donde sí se han hallado alteraciones de la esfera emocional,⁽¹⁴³⁾ así como en las mujeres con endometriosis.⁽¹⁴⁷⁾ Los resultados de la presente investigación, de acuerdo con un estudio de cohortes publicado muy recientemente, descartan la ansiedad, la depresión y el estrés, indicando que otros factores de la esfera cognitiva, como la catastrofización ante el dolor, pueden ser más generalizados en las mujeres con DP.⁽¹⁸⁸⁾ Por tanto, la detección de alteraciones de la esfera emocional en mujeres con DP podría sugerir la existencia de comorbilidades asociadas, así como ser útil para alertar sobre su posible desarrollo futuro.

7.2. FACILITACIÓN CENTRAL DEL DOLOR EN DP

La hiperalgesia generalizada es un hallazgo consistente en muchos estudios que han evaluado los mecanismos de dolor en poblaciones con dolor crónico,^(167,189) aunque se ha investigado mucho menos en DP. Mientras que otros estudios hallaron hiperalgesia en mujeres con DP comparadas con controles sanas evaluando una sola fase del ciclo,^(136,173) la presente tesis amplía estos resultados a las fases de ovulación, premenstrual y menstrual. Los datos presentados muestran que la hiperalgesia a la presión es generalizada y persistente a lo largo de todo el ciclo menstrual. Estos hallazgos implican que, aunque el dolor en la DP se limite a la fase menstrual del ciclo, su sensibilidad al dolor está aumentada en todos los momentos, posiblemente contribuyendo a la recurrencia y exacerbación del dolor.

Las mujeres con DP mostraron también mayores intensidades de dolor inducido por presión, mayor sumación temporal del dolor y áreas de dolor más expandidas en comparación con las controles sanas, en el cómputo global del ciclo menstrual y de manera más notable durante la fase menstrual. El aumento de la sumación temporal del dolor es consistente en ciertos síndromes de dolor crónico, indicando una facilitación central de los mecanismos de dolor.^(69,190) Las mujeres con DP y las controles sanas han mostrado valores de sumación temporal del dolor comparables en dos estudios recientes, en los que se aplicaron estímulos nocivos en el antebrazo o la rodilla.^(136,161) Sin embargo, en consonancia con los resultados de la presente tesis, *Arendt-Nielsen et al.* hallaron un aumento de la intensidad del dolor, de la sumación temporal y de la distribución del dolor en mujeres con DP en comparación con controles sanas, mediante la distensión experimental del cuello del útero, aplicada en un período asintomático del ciclo menstrual.⁽¹⁶⁴⁾ Probablemente, el hecho de que la estimulación dolorosa en la presente investigación se haya aplicado en el glúteo medio, esté reflejando que la facilitación central del dolor es más evidente en localizaciones próximas a las áreas de dolor referido del útero.

Además, el hallazgo de mayor frecuencia e intensidad de dolor residual tras la estimulación en mujeres con DP frente a las controles sanas, está en línea con otro estudio que mostró mayor duración del dolor tras la inyección intramuscular de suero salino hipertónico en esta población.⁽¹⁷⁰⁾ Asimismo, puede estar relacionado con los aumentos hallados en la intensidad y duración del dolor provocado por la exploración intravaginal en mujeres con DP, informados por un reciente estudio.⁽¹³⁶⁾

En su conjunto, los resultados de esta tesis refuerzan la existencia de mecanismos de facilitación central del dolor en DP, añadidos a la sensibilización periférica que otros han objetivado a nivel uterino. Se han mostrado tanto hallazgos de alteraciones neuro-inmunes a nivel periférico como alteraciones neuro-endocrinas a nivel central,^(149,157,158) sin embargo, aún se desconoce la contribución de dichos hallazgos en las manifestaciones de hiperalgesia encontradas en mujeres con DP. La presente tesis, confirmando la facilitación central de los mecanismos de dolor, sustenta la necesidad de abandonar los paradigmas anteriores en los que el origen de este síndrome se ligaba exclusivamente a alteraciones uterinas, o bien se normalizaba como una condición inherente a la naturaleza femenina y, en general, se escondía. Opuestamente, se propone su visibilización para un mayor estudio de las interacciones neuro-endocrinas, neuro-inmunes, epigenéticas y psicosociales que puedan subyacer a la facilitación central del dolor hallada en las mujeres con DP.

7.3. INFLUENCIA DEL CICLO MENSTRUAL

En general, no se ha hallado un efecto significativo de las fases del ciclo menstrual en los mecanismos de dolor en el grupo de mujeres sanas. Estos resultados están alineados con la evidencia existente.⁽¹¹⁷⁾ Sin embargo, esta es la primera investigación que observa la influencia del ciclo en distintas edades respecto a sus manifestaciones en distintas localizaciones corporales. Dichas comparaciones han permitido observar que, en la región abdominal, el ciclo menstrual podría tener distinto efecto en la sensibilidad al dolor a lo largo de las distintas etapas de la vida fértil en las mujeres sanas. En las participantes sanas del subgrupo de menor edad se han objetivado menores umbrales de dolor durante la fase de ovulación, mientras que en mujeres a partir de los 15 años de historia menstrual los umbrales de dolor son menores en las fases menstrual y premenstrual del ciclo. Dado que la citada interacción edad-efecto del ciclo se limita a la región abdominal, y no se ha hallado respecto a la sensibilidad al dolor evaluada en la cadera ni el brazo, se sugiere que el rol de las hormonas sexuales en los mecanismos de dolor en mujeres sanas se ejerce a nivel periférico, probablemente sobre los nociceptores integrados en las vísceras reproductivas,⁽⁷¹⁾ en cuyos tejidos acontecen los eventos cíclicos guiados por las fluctuaciones de dichas hormonas.⁽⁹³⁾

Por el contrario, la presente tesis muestra que en la DP el efecto del ciclo menstrual es generalizado. En todas las localizaciones corporales, la hiperalgesia es notablemente mayor durante las fases menstrual y premenstrual del ciclo en las mujeres con DP (umbrales de dolor a la presión más bajos, mayor distribución del dolor inducido por la presión y dolor residual aumentado) en comparación con la fase de ovulación. Sólo dos estudios han comparado previamente, con un tamaño de muestral adecuado, el impacto de las fases del ciclo menstrual en los mecanismos de dolor de las mujeres con DP. Utilizando el calor como estímulo para medir los umbrales térmicos de dolor, han concluido que, si bien las mujeres con DP manifiestan una mayor sensibilidad al dolor a nivel cutáneo, ésta no se ve afectada por las fluctuaciones hormonales del ciclo.^(161,185) Sin embargo, los resultados de la presente investigación están en consonancia con el estudio de *Giamberardino et al.*, que demostró una mayor hiperalgesia frente a estímulos eléctricos en fases premenstrual y menstrual, en comparación con la fase de ovulación, en mujeres con DP.⁽⁷⁴⁾ Notablemente, esta hiperalgesia sólo se halló en el tejido somático profundo, y no a nivel de la piel, lo que refuerza la importancia de utilizar la presión, estimulando al tejido profundo, a la hora de evaluar los mecanismos de dolor en las mujeres con DP.⁽¹¹¹⁾

Los perfiles hormonales de las fases premenstrual y menstrual (con niveles decrecientes y bajos de estrógenos y progesterona) parecen ejercer un efecto de facilitación del dolor también en otros síndromes de dolor crónico primario como el síndrome del intestino irritable, la fibromialgia, la migraña o el dolor temporomandibular.^(109,110,191) Dado que estas afecciones son desproporcionadamente más prevalentes en el sexo femenino, y frecuentemente presentan dismenorrea comórbida, se podría hipotetizar que las mujeres con manifestaciones de facilitación central del dolor en el contexto hormonal y reproductivo de las fases premenstrual y menstrual, pueden tener un mayor riesgo de desarrollar DP y otros síndromes de dolor crónico.

7.4. INFLUENCIA DE LA DURACIÓN DE LA HISTORIA DE DOLOR

Un hallazgo novedoso y relevante de esta tesis doctoral es que las mujeres jóvenes, con una historia de DP de hasta 5 años, no presentan hiperalgesia durante las fases libres de dolor del ciclo, ni muestran una distribución aumentada de las áreas de dolor inducido por presión en comparación con las controles sanas de su misma edad. Además, en general, parecen conservar intactos sus sistemas de inhibición del dolor, habiendo mostrado una modulación eficiente de su dolor menstrual. Por el contrario, las mujeres con DP de larga duración muestran las mayores manifestaciones de facilitación central del dolor, principalmente en cuanto a la distribución del dolor inducido por presión, junto a una exacerbación de su dolor menstrual en presencia de otro estímulo doloroso, que sugiere una ineficacia de los mecanismos de inhibición del dolor. Se desconoce si los hallazgos encontrados se deben a que los mecanismos de modulación del dolor, conservados en las mujeres jóvenes con una corta historia de dismenorrea,^(136,161) podrían decaer a medida que aumenta la historia de dolor.^(159,160) Las fuertes asociaciones previamente indicadas entre determinadas alteraciones neuroendocrinas (niveles más bajos de cortisol)⁽¹⁵⁸⁾ y cerebrales (conectividad funcional alterada en el área somatosensorial 2)⁽¹⁶⁰⁾ con una mayor duración de la DP, podrían explicar, al menos en parte, la trayectoria hacia el aumento hallado en los mecanismos centrales de facilitación del dolor en las mujeres con DP de larga duración. Una hipótesis plausible para los presentes resultados con respecto a la duración de este síndrome es que las mujeres con DP que presentan mecanismos de dolor facilitados pueden padecer un deterioro en la función de sus sistemas de inhibición descendente a lo largo del tiempo. Dicha hipótesis se apoya en la fuerte evidencia que indica una disminución natural de la función de los sistemas de modulación asociada al aumento de la edad.⁽¹⁹²⁾

Estos hallazgos son realmente alarmantes, ya que sugieren que la DP puede ser progresiva, y que el síndrome de dolor puede intensificarse con la edad o la duración de la DP en un subgrupo de mujeres con mayor severidad del dolor.

7.5. ROL DE LA DP EN EL IMPACTO DEL DOLOR CRÓNICO

La DP tiene un grave impacto. Es un síndrome de dolor crónico padecido por casi la totalidad de las adolescentes, y un 20% de ellas la sufren de manera severa, con una intensidad que impide las actividades de la vida diaria.⁽¹³³⁾ Dada la implicación de mecanismos centrales de dolor, y pese a que no se ha podido evaluar en esta investigación, se sugiere que varios factores de los que se han explorado, como la ansiedad, la depresión, el estrés o la edad de la menarquía, que no han mostrado influencia en los mecanismos de dolor en las participantes de esta investigación (siendo todas mayores de edad), sí podrían tener relevancia en la emergencia de la DP durante los primeros ciclos menstruales. La DP surge en la pubertad, un período extremadamente sensible para el sexo femenino y en el que también emergen las diferencias ligadas al sexo en el impacto del dolor.⁽¹⁰²⁾ En dicho contexto, la interacción de determinados factores podría conducir a una mayor vulnerabilidad del sistema nociceptivo durante el desarrollo sexual femenino, que coincide con la menarquía.⁽¹⁰⁷⁾ Entre dichos factores, destacarían el surgimiento de las hormonas sexuales, con la consiguiente adaptación de los sistemas inmune, endocrino y nociceptivo a las hormonas sexuales y a los eventos de las vísceras reproductivas. A su vez, los cambios de la pubertad se asocian a una esfera emocional vulnerable, y la repercusión de todos estos aspectos podría agravarse ante una menarquía precoz. Factores cognitivos como las expectativas negativas, incluso una aversión respecto a la menstruación, junto a la catastrofización ante el dolor, y otros factores socio-culturales ligados al rol de género y a la menstruación, también podrían mediar esta vulnerabilidad del sistema nociceptivo.^(15,16) Asimismo, los antecedentes de dolor intenso y/o recurrente en la región abdomino-lumbo-pélvica por posibles problemas intestinales, miccionales o musculoesqueléticos que inciden durante la infancia, podrían estar asociados al desarrollo de la DP. Sin embargo, la relación entre estos factores, los mecanismos de dolor y la emergencia de la DP durante la pubertad no ha sido explorada hasta la fecha.

En cuanto a la recurrencia y cronificación de la DP una vez instaurada, intervendrían los mecanismos de facilitación central del dolor que se han evidenciado en la presente investigación en mujeres ya adultas, y que podrían estar mediados por mecanismos de potenciación de la eficacia sináptica a largo plazo y una disminución progresiva de la eficacia de los sistemas inhibitorios. Los resultados de alteraciones funcionales y estructurales en la sustancia gris y el área somatosensorial del córtex cerebral en otros estudios sobre mujeres adultas con DP sustentan esta hipótesis.⁽¹⁵⁹⁾

Por otra parte, en la DP también participa la nocicepción periférica asociada a las contracciones anómalas del útero y al aumento en la producción de sustancias inflamatorias. Estos fenómenos guardan similitud con los observados en los síndromes de vejiga dolorosa y de intestino irritable, donde hay procesos inflamatorios y una hipercontractibilidad visceral dolorosa en ausencia de daño tisular, considerándose también síndromes de dolor crónico primario.^(10,71) Asimismo, no responden suficientemente a los antiinflamatorios, son sensibles a las variaciones de las hormonas sexuales y han mostrado manifestaciones de hiperalgesia generalizada.⁽⁷¹⁾ Por tanto, en base a los resultados de esta tesis, se propone que la DP podría ser un síndrome comparable al intestino irritable y a la vejiga dolorosa, que han sido más estudiados, en cuanto a la existencia de mecanismos centrales de dolor facilitados, a los que se añaden los fenómenos periféricos de inflamación e hipercontractibilidad visceral. Adicionalmente, la estrecha relación entre estas tres vísceras pélvicas, que comparten aferencias nociceptivas (fig. 16), se manifiesta en los fenómenos de hipersensibilidad intestinal y vesical presentes en muchas mujeres con DP durante la fase menstrual dolorosa.⁽¹⁴⁹⁾ Más aún, un estudio reciente ha mostrado que en algunas mujeres con DP coexiste una hipersensibilidad silente en la vejiga también fuera de la fase dolorosa, hallándose hiperalgesia durante las pruebas de llenado vesical, pero sin manifestarse un síndrome de vejiga dolorosa. En ellas, además, se encontró una mayor facilitación central de los mecanismos de dolor frente a las que presentaban DP sin hiperalgesia vesical.⁽¹³⁶⁾ Por tanto, el estudio de la DP podría también ayudar a esclarecer las alteraciones nociceptivas que subyacen a los síndromes de vejiga dolorosa e intestino irritable, síndromes que conllevan una gran afectación de la calidad de vida para quienes los padecen y cuya principal comorbilidad es la dismenorrea.

Paralelamente, las cifras epidemiológicas existentes sobre el impacto del dolor crónico no han contemplado la DP. La reciente inclusión de la DP como síndrome de dolor crónico debería favorecer que se investigue la relación entre las alteraciones del sistema nociceptivo en estas mujeres y el futuro desarrollo de otros síndromes de dolor crónico. Según los resultados presentados, esta relación comórbida podría estar mediada por una facilitación de los mecanismos centrales de dolor durante las fases menstrual y premenstrual del ciclo.

8. FORTALEZAS Y LIMITACIONES

El protocolo de evaluación multivariable realizado en la presente tesis permite una visión integral de los mecanismos del dolor en las mujeres con DP. La validez de los métodos y hallazgos relativos a los umbrales de dolor a la presión, la sumación temporal del dolor, el dolor residual y la distribución del dolor, está ampliamente contrastada.

El procedimiento utilizado para valorar la modulación del dolor clínico es, sin embargo, novedoso. Por tanto, a pesar de aportar evidencia nueva y quizá abrir un campo de investigación hasta ahora inexplorado, sus resultados no pueden contrastarse con los de otros estudios que han valorado los mecanismos de inhibición mediante el procedimiento estandarizado de modulación condicionada del dolor. Este es uno de los aspectos que se investigarán en los estudios que sigan a la presente tesis doctoral.

Una limitación de esta tesis es no haber realizado una evaluación laparoscópica para descartar la dismenorrea secundaria. No obstante, los rigurosos criterios de selección y el proceso de selección prospectivo compensan dicha carencia, permitiendo asegurar el cumplimiento de la condición de DP sin ser precisa una exploración quirúrgica. Además, la condición de control sana también fue estrictamente asegurada.

Una fortaleza notable de la presente tesis es la evaluación de diferentes momentos del ciclo menstrual, con especial esfuerzo metodológico para captar los días premenstruales. Sin embargo, no se han medido los niveles hormonales. Por lo tanto, aunque se haya demostrado que los niveles son normales en las mujeres con DP,⁽¹⁴⁵⁾ si existiera algún desequilibrio hormonal en las participantes de esta investigación, podría haber influido en los resultados. No obstante, esto es poco probable dado que en todas las participantes se confirmó la ovulación y se exigió una duración regular del ciclo, mientras que las alteraciones hormonales generalmente afectan a estos aspectos.

Por último, en cuanto a las participantes que componen el subgrupo de mujeres más jóvenes (hasta 5 años después de la menarquía), estos resultados solo son extrapolables a aquellas sin menarquía precoz. Por motivos éticos no se incluyó a participantes menores de edad, lo que impidió la selección de mujeres con menarquía precoz en los subgrupos DP y CN más jóvenes. El subgrupo DP<5 ha mostrado menores manifestaciones de facilitación central del dolor respecto a las mujeres

con DP de mayor edad, que sí tuvieron una menarquía más temprana. Dado que la menarquía precoz se ha relacionado con una mayor predisposición al dolor crónico, es posible que este criterio respecto a la mayoría de edad de las participantes haya influido en los resultados encontrados en la comparación de los subgrupos.

Sin embargo, esta es la primera investigación que estudia los mecanismos de dolor en DP comparando subgrupos de distinta duración de la historia de dolor, aportando información relevante que debe abrir un nuevo campo de investigación en DP.

9. FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

9.1. Dismenorrea Primaria

Esta tesis doctoral refuerza la evidencia previa que indica que las mujeres con DP presentan mecanismos de facilitación central del dolor, y éstos se agravan en la fase menstrual. Sin embargo, todavía en la actualidad los estudios clínicos incluyen a participantes con dismenorrea primaria conformando el grupo de sanas, o no informan de la existencia de dismenorrea comórbida, junto a que en muchos casos no tienen en cuenta la fase del ciclo menstrual en la que se hallan las participantes, ni estudian a las poblaciones femeninas en distintos momentos del ciclo menstrual. Por tanto, es preciso tomar con cautela los resultados de las investigaciones que han sido llevadas a cabo sin considerar la dismenorrea ni el ciclo menstrual y, sería precisa una revisión sistemática y metaanálisis para evaluar la validez de la evidencia existente.

Asimismo, la investigación sobre los mecanismos del dolor en las mujeres con DP sigue siendo escasa y son precisos futuros estudios que confirmen los presentes resultados, especialmente respecto a la eficacia de los mecanismos de inhibición del dolor en esta población, y su influencia en el desarrollo y duración de la historia de dolor. No obstante, los resultados de esta tesis doctoral en cuanto a la evolución de los mecanismos de dolor indican la necesidad de tratar de manera precoz la DP para evitar su impacto a largo plazo. Dada la evidencia mostrada acerca de la terapia hormonal, queda de manifiesto la necesidad de investigar nuevos tratamientos, más efectivos y con menor repercusión negativa para la calidad de vida, la salud y la fertilidad de las mujeres.

Por último, se considera imprescindible la realización de estudios longitudinales prospectivos sobre niñas pre-púberes, identificando los mecanismos de dolor mediante pruebas sensoriales cuantitativas, la distribución del dolor inducido experimentalmente y la modulación condicionada del dolor, que evalúe los factores emocionales, cognitivos, socioculturales, homeostáticos, genéticos, y la calidad de vida, con seguimiento durante los primeros ciclos menstruales y a medio y largo plazo. Conocer los mecanismos de regulación del sistema nociceptivo durante los primeros años en los que se instauran las hormonas sexuales, los ciclos menstruales y los eventos en las vísceras reproductivas, podría esclarecer tanto la emergencia de la DP como su posterior comorbilidad y, por ende, su influencia en el impacto del dolor crónico en el sexo femenino.

9.2. El dolor crónico en el sexo femenino

La mayor predisposición al dolor en el sexo femenino continúa sin poder explicarse. La hipótesis más aceptada respecto a las diferencias entre sexos en los mecanismos de dolor es que radican en las múltiples interacciones de factores neuro-endocrinos, neuro-inmunes, psicosociales y epigenéticos^(64,100) (fig. 7). Sin embargo, existe aún una gran laguna de conocimiento en este campo de estudio. Además, los mecanismos que hoy en día se conocen y aplican en la investigación del dolor, han sido estudiados casi exclusivamente en el sexo masculino. Por ello, es posible que no sean válidos, o sólo lo sean parcialmente, para comprender los mecanismos que subyacen a la transición y al mantenimiento del dolor nociplástico en el sexo femenino. Concretamente, la evidencia sigue siendo muy escasa respecto a la comparación de mujeres sanas y mujeres con dolor crónico, representando menos del 10% de toda la investigación llevada a cabo durante la última década en el área del dolor.⁽⁸⁹⁾ Según los resultados expuestos, la edad, la duración de la historia de dolor y las fluctuaciones de las hormonas sexuales a lo largo del ciclo se relacionan con la alteración de los mecanismos de dolor en mujeres con DP. Es preciso investigar si dichos factores también se relacionan con mecanismos de dolor facilitados en otros cuadros de dolor crónico especialmente prevalentes en el sexo femenino. Paralelamente, se desconoce si la influencia que ejerce el ciclo menstrual sobre el sistema nociceptivo, en mujeres sanas, varía a lo largo de los 40 años que comprenden la etapa fértil femenina. Por lo tanto, se propone la realización de estudios acerca de los mecanismos de dolor en población femenina sana frente a mujeres con dolor crónico, teniendo en cuenta la edad y la duración de la historia de dolor, y considerando las fases del ciclo menstrual.

Adicionalmente, conocer si la DP existía previamente en las mujeres que padecen otros síndromes de dolor crónico con dismenorrea comórbida, o bien ésta se desarrolló posteriormente, aportaría información importante respecto al rol del dolor menstrual recurrente en la prevalencia del dolor crónico en el sexo femenino.

9.3. Distribución del dolor

La creciente prevalencia de cuadros de dolor crónico expandido o generalizado, como la fibromialgia o el dolor musculoesquelético presente en varias localizaciones, implica la necesidad de investigar los mecanismos que subyacen a la distribución del dolor. Durante los últimos años, investigadores de la Universidad de Aalborg y de la Universidad San Jorge han llevado a cabo estudios acerca de los métodos para cuantificar el fenómeno de la expansión de las áreas de dolor.^(39,67,162,178)

La presente investigación amplía la evidencia y demuestra que son válidos para hallar manifestaciones de facilitación e inhibición del dolor en pacientes con dolor crónico primario referido desde las vísceras. De hecho, en esta investigación, la distribución del dolor inducido por presión ha manifestado con mayor sensibilidad los cambios a lo largo del ciclo y las diferencias entre los subgrupos de edad en DP, frente al resto de variables cuantificadas.

Sin embargo, es necesario continuar aplicando dichos métodos para investigar los mecanismos de inhibición descendentes implicados en la modulación de la distribución del dolor. La observación del fenómeno de modulación condicionada, enfocado en cuantificar la inhibición de las áreas de dolor, se postula como una herramienta prometedora para esclarecerlo.

10. IMPLICACIONES CLÍNICAS

En el abordaje de pacientes con dolor es preciso conocer los mecanismos de dolor que subyacen a las manifestaciones clínicas. Solo así es posible plantear un tratamiento eficaz, alineado con los mecanismos alterados, y evaluar su progresión. La presente tesis doctoral se ha realizado con el fin de avanzar en la comprensión de los mecanismos de dolor y, particularmente, de hacerlo a través de herramientas útiles para la práctica clínica de fisioterapia.

Las pruebas de cuantificación de la función sensorial son herramientas ampliamente respaldadas por la evidencia científica y se mantienen en continua investigación, desarrollándose métodos y herramientas de medida que implementan los conocimientos neurofisiológicos hallados mediante neuroimagen o investigación de laboratorio. Se han descrito múltiples métodos para evaluar la función sensorial. Sin embargo, para optimizar la práctica clínica, es especialmente ventajoso conocer cuáles de estos métodos pueden aportar información más relevante en cada síndrome. Mientras que otros estudios en mujeres con DP no han hallado manifestaciones de mecanismos de dolor facilitados aplicando diferentes modalidades de estimulación térmica (repetida, mantenida y umbral de tolerancia), y midiendo únicamente la intensidad del dolor inducido,^(136,158,161) los métodos de esta investigación sí han permitido evidenciar la existencia de hiperalgesia y aumento de la expansión de las áreas de dolor. Por tanto, la presente tesis doctoral contribuye a mejorar las herramientas clínicas, recomendando el registro de las áreas de dolor en la anamnesis para obtener indicios de una posible facilitación central de los mecanismos de dolor en las pacientes que padecen DP.

El dolor musculoesquelético es la entidad más frecuentemente abordada en fisioterapia. Es ampliamente conocido que la nocicepción visceral se manifiesta en forma de dolor referido a los tejidos musculoesqueléticos con los que comparte aferencias. Los hallazgos de esta tesis, además, muestran que el dolor ligado a eventos viscerales, incluso en ausencia de patología, es capaz de mantenerlos en una situación de hiperalgesia. Por tanto, evaluar la función visceral y sus manifestaciones es esencial en la anamnesis de los pacientes con dolor musculoesquelético. Esta es una práctica habitual en la especialidad de fisioterapia uro-ginecológica a la hora de abordar el dolor y las disfunciones a nivel suelo pélvico, y sería recomendable su extensión a todos los profesionales de la salud cuyos pacientes perciben dolor en las estructuras musculoesqueléticas.

Adicionalmente, esta investigación demuestra que, aunque la hiperalgesia ligada a la nocicepción visceral recurrente es generalizada, sus manifestaciones son mayores en los tejidos somáticos en los que se percibe el dolor referido. Por tanto, dado que la causa más prevalente e incapacitante de dolor musculoesquelético es el dolor lumbar, y las vísceras pélvicas (útero, vejiga e intestino) han mostrado ser un foco nociceptivo periférico notablemente frecuente y ligado a fenómenos de hiperalgesia, la recomendación anterior sería especialmente relevante en los pacientes con dolor lumbar.

Por otro lado, en base a los mecanismos de facilitación central del dolor hallados en las mujeres con DP, la anamnesis de todas las pacientes debe recoger información acerca de los parámetros de intensidad, frecuencia y distribución corporal del dolor menstrual, de manera sistemática. En caso de pacientes con DP severa (dolor menstrual de intensidad superior a 60 en una EVA de 100 mm), el fisioterapeuta debe tener en cuenta la alteración del sistema nociceptivo que existe de manera basal en estas pacientes, que podría influir en su percepción del dolor y en su respuesta a los tratamientos. Respecto al pronóstico del dolor musculoesquelético, incluso en casos de lesión aguda, la presencia de DP podría predisponer a una mayor probabilidad de cronificación del dolor, dada la facilitación central existente.

Paralelamente, los resultados respecto al ciclo menstrual sugieren que, en cualquier paciente con dolor crónico, han de incluirse cuestiones acerca de la fluctuación de los síntomas en las distintas fases del ciclo menstrual. Conocer si las fluctuaciones hormonales son un factor relevante en el cuadro clínico de las pacientes permitiría optimizar su abordaje terapéutico. En este sentido, los hallazgos actuales indican que, en mujeres con DP, las manifestaciones de distribución de dolor y de dolor residual frente a la estimulación mecánica están aumentadas en las fases menstrual y premenstrual del ciclo. Más aún, en fase menstrual y/o en momentos en los que el dolor clínico está presente, la estimulación mecánica mantenida supone un aumento del dolor clínico en algunas mujeres. Por tanto, las técnicas manuales que implican la aplicación de presión supraumbral, y que están presentes en muchos de los tratamientos de fisioterapia musculoesquelética, podrían provocar una mayor sensibilización en lugar del alivio sintomático perseguido.

El objetivo último de las investigaciones sobre dolor, como esta, es adecuar el tratamiento de los y las pacientes con dolor crónico a los mecanismos que lo subyacen. Esto es importante dado que, cuando existe una facilitación central de los mecanismos de dolor, no hay una buena respuesta a los tratamientos con acción periférica, como los fármacos antiinflamatorios y opioides, la cirugía, o la terapia manual, que sí son efectivos para disminuir el dolor nociceptivo asociado a un daño tisular. En su lugar, el tratamiento multimodal e interdisciplinar es crucial en el tratamiento del dolor crónico asociado a mecanismos de dolor facilitados. Los programas terapéuticos que mayor eficacia han mostrado a la hora de revertirlos incluyen la educación en dolor, la terapia cognitivo-conductual, el ejercicio terapéutico, la actividad física y la exposición gradual a los contextos evitados, abordando los factores psicosociales implicados. En cuanto a estos últimos, la falta de hallazgos de la presente investigación respecto al componente emocional asociado a la DP debe alertar al clínico a la hora de explorar los factores cognitivos posiblemente asociados.

Adicionalmente, estos programas deben plantearse teniendo en cuenta el comportamiento cíclico de la mujer y ampliando las estrategias de autoconocimiento en relación al ciclo menstrual. La realización de programas preventivos en población pre-adolescente, incluyendo educación en dolor y ciclo menstrual, desmitificando creencias y expectativas en relación a la menstruación, sería también conveniente dado el componente cognitivo y emocional implícito en el dolor asociado a mecanismos de facilitación centrales.

Paralelamente, los hallazgos de esta investigación sugieren una disminución de la eficacia de la analgesia endógena en DP. Dado que la actividad física se asocia a una mayor capacidad de inhibición descendente, la promoción del ejercicio entre esta población es especialmente importante.

11. CONCLUSIONES

1. La hiperalgesia generalizada y permanente y la amplificación de las áreas de dolor inducidas por presión son características de la dismenorrea primaria, relacionadas con la recurrencia y exacerbación del dolor menstrual.

2. Estas alteraciones son más pronunciadas durante la menstruación y los días premenstruales libres de dolor, en comparación con la fase de ovulación, por lo que las mujeres con DP muestran una mayor vulnerabilidad nociceptiva durante los momentos del ciclo en los que existe la menor concentración de estrógenos y progesterona.

3. La duración de la historia menstrual no muestra efecto en las mujeres sanas, mientras que es un factor que parece impactar de manera progresiva en los mecanismos de dolor en mujeres con DP, en las que una mayor duración de la historia de dolor menstrual se asocia a una mayor facilitación central y a una menor inhibición descendente del dolor.

4. Tanto la distribución del dolor menstrual como la distribución del dolor inducido por presión son variables especialmente relevantes para informar sobre los mecanismos centrales de facilitación del dolor en las mujeres con DP.

5. Por último, además de la edad o duración de la historia menstrual, las fases del ciclo menstrual y la existencia y severidad del dolor menstrual son variables importantes que pueden influir significativamente en los resultados de los estudios sobre dolor en población femenina.

12. BIBLIOGRAFÍA

1. Breivik H, Collett B, Ventafridda V, Cohen R, Gallacher D. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain*. 2006 May;10(4):287-333.
2. Steingrimsdóttir ÓA, Landmark T, Macfarlane GJ, Nielsen CS. Defining chronic pain in epidemiological studies: a systematic review and meta-analysis. *Pain*. 2017 Nov;158(11):2092-2107.
3. Gereau RW 4th, Sluka KA, Maixner W, Savage SR, Price TJ, Murinson BB, Sullivan MD, Fillingim RB. A pain research agenda for the 21st century. *J Pain*. 2014 Dec;15(12):1203-14.
4. Pizzo PA, Clark NM. Alleviating suffering 101--pain relief in the United States. *N Engl J Med*. 2012 Jan 19;366(3):197-9.
5. Nicholas, Vlaeyen, Rief, Barke, Aziz, Benoliel, Cohen, Evers, Giamberardino, Goebel, et al. The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic primary pain. *Pain*. 2019;160:28-37.
6. Raja SN, Carr DB, Cohen M, Finnerup NB, Flor H, Gibson S, Keefe FJ, Mogil JS, Ringkamp M, Sluka KA, Song XJ, Stevens B, Sullivan MD, Tutelman PR, Ushida T, Vader K. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain*. 2020 Sep 1;161(9):1976-1982.
7. Treede RD, Rief W, Barke A, Aziz Q, Bennett MI, Benoliel R, Cohen M, Evers S, Finnerup NB, First MB, Giamberardino MA, Kaasa S, Kosek E, Lavand'homme P, Nicholas M, Perrot S, Scholz J, Schug S, Smith BH, Svensson P, Vlaeyen JWS, Wang SJ. A classification of chronic pain for ICD-11. *Pain*. 2015 Jun;156(6):1003-1007.
8. Latremoliere A, Woolf CJ. Central sensitization: a generator of pain hypersensitivity by central neural plasticity. *J Pain*. 2009 Sep;10(9):895-926.
9. Kosek E, Cohen M, Baron R, Gebhart GF, Mico JA, Rice ASC, Rief W, Sluka AK. Do we need a third mechanistic descriptor for chronic pain states? *Pain*. 2016 Jul;157(7):1382-1386.
10. Treede RD, Rief W, Barke A, Aziz Q, Bennett MI, Benoliel R, Cohen M, Evers S, Finnerup NB, First MB, Giamberardino MA, Kaasa S, Korwisi B, Kosek E, Lavand'homme P, Nicholas M, Perrot S, Scholz J, Schug S, Smith BH, Svensson P, Vlaeyen JWS, Wang SJ. Chronic pain as a symptom or a disease: the IASP Classification of Chronic Pain for the International Classification of Diseases (ICD-11). *Pain*. 2019 Jan;160(1):19-27.
11. Treede RD. Gain control mechanisms in the nociceptive system. *Pain*. 2016 Jun;157(6):1199-1204.
12. Niv D, Devor M. Chronic pain as a disease in its own right. *Pain Pract*. 2004 Sep;4(3):179-81.
13. Tracey I, Mantyh PW. The cerebral signature for pain perception and its modulation. *Neuron*. 2007 Aug 2;55(3):377-91.
14. Berkley. Balancing nociception in cycling females. *Pain*. 2009;146:9-10.
15. Ballantyne, C. Primary Dysmenorrhea: An Urgent Mandate. *Belgian Pain Society*. 2022.
16. Gagnon MM, Moussaoui D, Gordon JL, Alberts NM, Grover SR. Dysmenorrhea across the lifespan: a biopsychosocial perspective to understanding the dysmenorrhea trajectory and association with comorbid pain experiences. *Pain*. 2022 Nov 1;163(11):2069-2075.
17. Woolf CJ, Ma Q. Nociceptors-noxious stimulus detectors. *Neuron*. 2007 Aug 2;55(3):353-64.
18. Gore A. The anatomy of pain. *Anaesthesia & Intensive Care Medicine*. 2022;23:355-359.

19. Sullivan SJ, Sdrulla AD. Excitatory and Inhibitory Neurons of the Spinal Cord Superficial Dorsal Horn Diverge in Their Somatosensory Responses and Plasticity *in Vivo*. *J Neurosci*. 2022 Mar 9;42(10):1958-1973.
20. Apkarian AV, Bushnell MC, Treede RD, Zubieta JK. Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease. *Eur J Pain*. 2005 Aug;9(4):463-84.
21. Bushnell MC, Ceko M, Low LA. Cognitive and emotional control of pain and its disruption in chronic pain. *Nat Rev Neurosci*. 2013 Jul;14(7):502-11.
22. Thompson JM, Neugebauer V. Amygdala Plasticity and Pain. *Pain Res Manag*. 2017;2017:8296501.
23. Yanes JA, Akintola T. Parabrachial Projections to PAG-RVM Axis May Promote Placebo Hypoalgesia and Nocebo Hyperalgesia. *J Neurosci*. 2022 Apr 20;42(16):3302-3304.
24. Baliki MN, Schnitzer TJ, Bauer WR, Apkarian AV. Brain morphological signatures for chronic pain. *PLoS One*. 2011;6(10):e26010.
25. Gombaut C, Holmes SA. Sensorimotor Integration and Pain Perception: Mechanisms Integrating Nociceptive Processing. A Systematic Review and ALE-Meta Analysis. *Front Integr Neurosci*. 2022 Aug 5;16:931292.
26. Graham BA, Hughes DI. Defining populations of dorsal horn interneurons. *Pain*. 2020 Nov;161(11):2434-2436.
27. Lee M, Silverman SM, Hansen H, Patel VB, Manchikanti L. A comprehensive review of opioid-induced hyperalgesia. *Pain Physician*. 2011 Mar-Apr;14(2):145-61.
28. Arendt-Nielsen L, Morlion B, Perrot S, Dahan A, Dickenson A, Kress HG, Wells C, Bouhassira D, Drewes AM. Assessment and manifestation of central sensitisation across different chronic pain conditions. *Eur J Pain*. 2018 Feb;22(2):216-241.
29. O'Brien AT, Deitos A, Triñanes Pego Y, Fregni F, Carrillo-de-la-Peña MT. Defective Endogenous Pain Modulation in Fibromyalgia: A Meta-Analysis of Temporal Summation and Conditioned Pain Modulation Paradigms. *J Pain*. 2018 Aug;19(8):819-836.
30. Arendt-Nielsen L, Skou ST, Nielsen TA, Petersen KK. Altered Central Sensitization and Pain Modulation in the CNS in Chronic Joint Pain. *Curr Osteoporos Rep*. 2015 Aug;13(4):225-34.
31. Cervero F, Laird JM, García-Nicas E. Secondary hyperalgesia and presynaptic inhibition: an update. *Eur J Pain*. 2003;7(4):345-51.
32. Arendt-Nielsen L, Yarnitsky D. Experimental and clinical applications of quantitative sensory testing applied to skin, muscles and viscera. *J Pain*. 2009 Jun;10(6):556-72.
33. Neziri AY, Haesler S, Petersen-Felix S, Müller M, Arendt-Nielsen L, Manresa JB, Andersen OK, Curatolo M. Generalized expansion of nociceptive reflex receptive fields in chronic pain patients. *Pain*. 2010 Dec;151(3):798-805.
34. Todd AJ. Neuronal circuitry for pain processing in the dorsal horn. *Nat Rev Neurosci*. 2010 Dec;11(12):823-36.
35. Xue M, Liu JP, Yang YH, Suo ZW, Yang X, Hu XD. Inhibition of $\alpha 5$ subunit-containing GABA_A receptors facilitated spinal nociceptive transmission and plasticity. *Eur J Pain*. 2017 Jul;21(6):1061-1071.
36. Li P, Zhuo M. Silent glutamatergic synapses and nociception in mammalian spinal cord. *Nature*. 1998 Jun 18;393(6686):695-8.
37. Arendt KL, Sarti F, Chen L. Chronic inactivation of a neural circuit enhances LTP by inducing silent synapse formation. *J Neurosci*. 2013 Jan 30;33(5):2087-96.
38. Kuner R. Spinal excitatory mechanisms of pathological pain. *Pain*. 2015 Apr;156 Suppl 1:S11-S17.

39. Palsson TS, Doménech-García V, Boudreau SS, Graven-Nielsen T. Pain referral area is reduced by remote pain. *Eur J Pain*. 2021 Sep;25(8):1804-1814.
40. Graven-Nielsen T. Mechanisms and manifestations in musculoskeletal pain: from experimental to clinical pain settings. *Pain*. 2022 Nov 1;163(Suppl 1):S29-S45.
41. Arendt-Nielsen L, Petersen-Felix S. Wind-up and neuroplasticity: is there a correlation to clinical pain? *Eur J Anaesthesiol Suppl*. 1995 May;10:1-7.
42. Herrero JF, Laird JM, López-García JA. Wind-up of spinal cord neurones and pain sensation: much ado about something? *Prog Neurobiol*. 2000 Jun;61(2):169-203.
43. Kuner R, Flor H. Structural plasticity and reorganisation in chronic pain. *Nat Rev Neurosci*. 2016 Dec 15;18(1):20-30.
44. Ji RR, Nackley A, Huh Y, Terrando N, Maixner W. Neuroinflammation and Central Sensitization in Chronic and Widespread Pain. *Anesthesiology*. 2018 Aug;129(2):343-366.
45. Henrich F, Magerl W, Klein T, Greffrath W, Treede RD. Capsaicin-sensitive C- and A-fibre nociceptors control long-term potentiation-like pain amplification in humans. *Brain*. 2015 Sep;138(Pt 9):2505-20.
46. Kato G, Kosugi M, Mizuno M, Strassman AM. Separate inhibitory and excitatory components underlying receptive field organization in superficial medullary dorsal horn neurons. *J Neurosci*. 2011 Nov 23;31(47):17300-5.
47. Neugebauer V, Galhardo V, Maione S, Mackey SC. Forebrain pain mechanisms. *Brain Res Rev*. 2009 Apr;60(1):226-42.
48. Zhang GH, Min SS, Seol GH, Lee KS, Han H, In Kim Y, Han HC. Inhibition of the N-methyl-d-aspartate receptor unmasks the antinociception of endogenous opioids in the periphery. *Pain*. 2009 Jun;143(3):233-237.
49. Mills EP, Keay KA, Henderson LA. Brainstem Pain-Modulation Circuitry and Its Plasticity in Neuropathic Pain: Insights From Human Brain Imaging Investigations. *Front Pain Res (Lausanne)*. 2021 Jul 30;2:705345.
50. Melzack R. From the gate to the neuromatrix. *Pain*. 1999 Aug;Suppl 6:S121-S126.
51. Frediani F, Bussone G. When does the brain choose pain? *Neurol Sci*. 2019 May;40(Suppl 1):27-29.
52. Harper DE, Ichesco E, Schrepf A, Hampson JP, Clauw DJ, Schmidt-Wilcke T, Harris RE, Harte SE. Resting Functional Connectivity of the Periaqueductal Gray Is Associated With Normal Inhibition and Pathological Facilitation in Conditioned Pain Modulation. *J Pain*. 2018 Jun;19(6):635.e1-635.e15.
53. Heinricher MM, Tavares I, Leith JL, Lumb BM. Descending control of nociception: Specificity, recruitment and plasticity. *Brain Res Rev*. 2009 Apr;60(1):214-25.
54. Timmers I, Kaas AL, Quaedflieg CWEM, Biggs EE, Smeets T, de Jong JR. Fear of pain and cortisol reactivity predict the strength of stress-induced hypoalgesia. *Eur J Pain*. 2018 Aug;22(7):1291-1303.
55. Öhlmann H, Koenen LR, Labrenz F, Engler H, Theysohn N, Langhorst J, Elsenbruch S. Altered Brain Structure in Chronic Visceral Pain: Specific Differences in Gray Matter Volume and Associations With Visceral Symptoms and Chronic Stress. *Front Neurol*. 2021 Oct 20;12:733035.
56. Malfliet A, Coppieters I, Van Wilgen P, Kregel J, De Pauw R, Dolphens M, Ickmans K. Brain changes associated with cognitive and emotional factors in chronic pain: A systematic review. *Eur J Pain*. 2017 May;21(5):769-786.
57. Mitsi V, Zachariou V. Modulation of pain, nociception, and analgesia by the brain reward center. *Neuroscience*. 2016 Dec 3;338:81-92.

58. Gamal-Eltrabily M, Martínez-Lorenzana G, González-Hernández A, Condés-Lara M. Cortical Modulation of Nociception. *Neuroscience*. 2021 Mar 15;458:256-270.
59. Vincent K, Warnaby C, Stagg CJ, Moore J, Kennedy S, Tracey I. Brain imaging reveals that engagement of descending inhibitory pain pathways in healthy women in a low endogenous estradiol state varies with testosterone. *Pain*. 2013 Apr;154(4):515-524.
60. Cauda F, Palermo S, Costa T, Torta R, Duca S, Vercelli U, Geminiani G, Torta DM. Gray matter alterations in chronic pain: A network-oriented meta-analytic approach. *Neuroimage Clin*. 2014 Apr 16;4:676-86.
61. Gregus AM, Levine IS, Eddinger KA, Yaksh TL, Buczynski MW. Sex differences in neuroimmune and glial mechanisms of pain. *Pain*. 2021 Aug 1;162(8):2186-2200.
62. Lovibond SH. Manual for the Depression Anxiety Stress Scales. In: Sydney, Australia: Psychology Foundation; 1995.
63. Hellström B, Anderberg UM. Pain perception across the menstrual cycle phases in women with chronic pain. *Percept Mot Skills*. 2003 Feb;96(1):201-11.
64. Nirvanie-Persaud L, Millis RM. Epigenetics and Pain: New Insights to an Old Problem. *Cureus*. 2022 Sep 20;14(9):e29353.
65. Graven-Nielsen T, Arendt-Nielsen L. Assessment of mechanisms in localized and widespread musculoskeletal pain. *Nat Rev Rheumatol*. 2010 Oct;6(10):599-606.
66. Graven-Nielsen T. Fundamentals of muscle pain, referred pain, and deep tissue hyperalgesia. *Scand J Rheumatol Suppl*. 2006;122:1-43.
67. Doménech-García, Palsson, Herrero, Graven-Nielsen. Pressure-induced referred pain is expanded by persistent soreness. *Pain*. 2016;157:1164-1172.
68. Yarnitsky D, Bouhassira D, Drewes AM, Fillingim RB, Granot M, Hansson P, Landau R, Marchand S, Matre D, Nilsen KB, Stubhaug A, Treede RD, Wilder-Smith OH. Recommendations on practice of conditioned pain modulation (CPM) testing. *Eur J Pain*. 2015 Jul;19(6):805-6.
69. Vaegter, Graven-Nielsen. Pain modulatory phenotypes differentiate subgroups with different clinical and experimental pain sensitivity. *Pain*. 2016;157:1480-1488.
70. Edwards RR, Dworkin RH, Turk DC, Angst MS, Dionne R, Freeman R, Hansson P, Haroutounian S, Arendt-Nielsen L, Attal N, Baron R, Brell J, Bujanover S, Burke LB, Carr D, Chappell AS, Cowan P, Etropolski M, Fillingim RB, Gewandter JS, Katz NP, Kopecky EA, Markman JD, Nomikos G, Porter L, Rappaport BA, Rice ASC, Scavone JM, Scholz J, Simon LS, Smith SM, Tobias J, Tockarshewsky T, Veasley C, Versavel M, Wasan AD, Wen W, Yarnitsky D. Patient phenotyping in clinical trials of chronic pain treatments: IMMPACT recommendations. *Pain*. 2016 Sep;157(9):1851-1871.
71. Laird JMA, Cervero F. Looking at visceral pain: New vistas. *Scand J Pain*. 2018 Jul 1;2(3):93-94.
72. Tagliaferri SD, Fitzgibbon BM, Owen PJ, Miller CT, Bowe SJ, Belavy DL. Brain structure, psychosocial, and physical health in acute and chronic back pain: a UK Biobank study. *Pain*. 2022 Jul 1;163(7):1277-1290.
73. Cai M, Liu J, Wang X, Ma J, Ma L, Liu M, Zhao Y, Wang H, Fu D, Wang W, Xu Q, Guo L, Liu F. Spontaneous brain activity abnormalities in migraine: A meta-analysis of functional neuroimaging. *Hum Brain Mapp*. 2022 Sep 21.
74. Giamberardino MA, Berkley KJ, Iezzi S, de Bigontina P, Vecchiet L. Pain threshold variations in somatic wall tissues as a function of menstrual cycle, segmental site and tissue depth in non-dysmenorrheic women, dysmenorrheic women and men. *Pain*. 1997 Jun;71(2):187-97.

75. Garland EL. Pain processing in the human nervous system: a selective review of nociceptive and biobehavioral pathways. *Prim Care*. 2012 Sep;39(3):561-71.
76. Li X, Hu L. The Role of Stress Regulation on Neural Plasticity in Pain Chronification. *Neural Plast*. 2016;2016:6402942.
77. Baliki MN, Apkarian AV. Nociception, Pain, Negative Moods, and Behavior Selection. *Neuron*. 2015 Aug 5;87(3):474-91.
78. Cohen SP, Vase L, Hooten WM. Chronic pain: an update on burden, best practices, and new advances. *Lancet*. 2021 May 29;397(10289):2082-2097.
79. Martínez-Lavín M. Fibromyalgia in women: somatisation or stress-evoked, sex-dimorphic neuropathic pain? *Clin Exp Rheumatol*. 2021 Mar-Apr;39(2):422-425.
80. Hasenbring MI, Chehadi O, Titze C, Kreddig N. Fear and anxiety in the transition from acute to chronic pain: there is evidence for endurance besides avoidance. *Pain Manag*. 2014;4(5):363-74.
81. Terminology. International Association for the Study of Pain. <https://www.iasp-pain.org/resources/terminology/?navItemNumber=576#Centralsensitization>. 2022.
82. GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 2017 Sep 16;390(10100):1211-1259.
83. Burch R, Rizzoli P, Loder E. The prevalence and impact of migraine and severe headache in the United States: Updated age, sex, and socioeconomic-specific estimates from government health surveys. *Headache*. 2021 Jan;61(1):60-68.
84. Fillingim RB, King CD, Ribeiro-Dasilva MC, Rahim-Williams B, Riley JL 3rd. Sex, gender, and pain: a review of recent clinical and experimental findings. *J Pain*. 2009 May;10(5):447-85.
85. Bueno CH, Pereira DD, Pattussi MP, Grossi PK, Grossi ML. Gender differences in temporomandibular disorders in adult populational studies: A systematic review and meta-analysis. *J Oral Rehabil*. 2018 Sep;45(9):720-729.
86. Reichmann G, Parlier-Ahmad AB, Beck L, Thakkar B, Alappattu M, Boissoneault J, Martin CE. Chronic Pelvic Pain and Sexual Dysfunction Among Females and Males Receiving Treatment for Opioid Use Disorder. *Front Pain Res (Lausanne)*. 2022 Jan 11;2:787559.
87. Vasilopoulos T, Wardhan R, Rashidi P, Fillingim RB, Wallace MR, Crispen PL, Parvataneni HK, Prieto HA, Machuca TN, Hughes SJ, Murad GJA, Tighe PJ; Temporal Postoperative Pain Signatures (TEMPOS) Group. Patient and Procedural Determinants of Postoperative Pain Trajectories. *Anesthesiology*. 2021 Mar 1;134(3):421-434.
88. Bouhassira D, Lantéri-Minet M, Attal N, Laurent B, Touboul C. Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in the general population. *Pain*. 2008 Jun;136(3):380-387.
89. Mogil JS. Qualitative sex differences in pain processing: emerging evidence of a biased literature. *Nat Rev Neurosci*. 2020 Jul;21(7):353-365.
90. Ruau D, Liu LY, Clark JD, Angst MS, Butte AJ. Sex differences in reported pain across 11,000 patients captured in electronic medical records. *J Pain*. 2012 Mar;13(3):228-34.
91. Lenert ME, Avona A, Garner KM, Barron LR, Burton MD. Sensory Neurons, Neuroimmunity, and Pain Modulation by Sex Hormones. *Endocrinology*. 2021 Aug 1;162(8):bqab109.
92. Klein SL, Flanagan KL. Sex differences in immune responses. *Nat Rev Immunol*. 2016 Oct;16(10):626-38.

93. Hankerd K, Koo H, McDonough KE, Wang J, Pariyar R, Tang SJ, Chung JM, La JH. Gonadal hormone-dependent nociceptor sensitization maintains nociplastic pain state in female mice. *Pain*. 2022 Jun 16.
94. Queme LF, Jankowski MP. Sex differences and mechanisms of muscle pain. *Curr Opin Physiol*. 2019 Oct;11:1-6.
95. Presto P, Mazzitelli M, Junell R, Griffin Z, Neugebauer V. Sex differences in pain along the neuraxis. *Neuropharmacology*. 2022 Jun 1;210:109030.
96. Johnston KJA, Ward J, Ray PR, Adams MJ, McIntosh AM, Smith BH, Strawbridge RJ, Price TJ, Smith DJ, Nicholl BI, Bailey MES. Sex-stratified genome-wide association study of multisite chronic pain in UK Biobank. *PLoS Genet*. 2021 Apr 8;17(4):e1009428.
97. Belfer I, Segall SK, Lariviere WR, Smith SB, Dai F, Slade GD, Rashid NU, Mogil JS, Campbell CM, Edwards RR, Liu Q, Bair E, Maixner W, Diatchenko L. Pain modality- and sex-specific effects of COMT genetic functional variants. *Pain*. 2013 Aug;154(8):1368-76.
98. Popescu A, LeResche L, Truelove EL, Drangsholt MT. Gender differences in pain modulation by diffuse noxious inhibitory controls: a systematic review. *Pain*. 2010 Aug;150(2):309-318.
99. Melchior M, Poisbeau P, Gaumond I, Marchand S. Insights into the mechanisms and the emergence of sex-differences in pain. *Neuroscience*. 2016 Dec 3;338:63-80.
100. Nasser SA, Afify EA. Sex differences in pain and opioid mediated antinociception: Modulatory role of gonadal hormones. *Life Sci*. 2019 Nov 15;237:116926.
101. Berge OG. Predictive validity of behavioural animal models for chronic pain. *Br J Pharmacol*. 2011 Oct;164(4):1195-206.
102. LeResche L, Mancl LA, Drangsholt MT, Saunders K, Von Korff M. Relationship of pain and symptoms to pubertal development in adolescents. *Pain*. 2005 Nov;118(1-2):201-9.
103. Brown D, Schenk S, Genent D, Zernikow B, Wager J. A scoping review of chronic pain in emerging adults. *Pain Rep*. 2021 Apr 5;6(1):e920.
104. Blankenburg M, Boekens H, Hechler T, Maier C, Krumova E, Scherens A, Magerl W, Aksu F, Zernikow B. Reference values for quantitative sensory testing in children and adolescents: developmental and gender differences of somatosensory perception. *Pain*. 2010 Apr;149(1):76-88.
105. Magerl W, Krumova EK, Baron R, Tölle T, Treede RD, Maier C. Reference data for quantitative sensory testing (QST): refined stratification for age and a novel method for statistical comparison of group data. *Pain*. 2010 Dec;151(3):598-605.
106. Skovbjerg S, Jørgensen T, Arendt-Nielsen L, Ebstrup JF, Carstensen T, Graven-Nielsen T. Conditioned Pain Modulation and Pressure Pain Sensitivity in the Adult Danish General Population: The DanFund Study. *J Pain*. 2017 Mar;18(3):274-284.
107. Hardi G, Evans S, Craigie M. A possible link between dysmenorrhoea and the development of chronic pelvic pain. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2014 Dec;54(6):593-6.
108. Pavlović JM, Derby CA. Pain in midlife women: a growing problem in need of further research. *Womens Midlife Health*. 2022 May 5;8(1):4.
109. Hassan S, Muere A, Einstein G. Ovarian hormones and chronic pain: A comprehensive review. *Pain*. 2014 Dec;155(12):2448-2460.
110. Iacovides S, Avidon I, Baker FC. Does pain vary across the menstrual cycle? A review. *Eur J Pain*. 2015 Nov;19(10):1389-405.
111. Iacovides S, Avidon I, Baker FC. What we know about primary dysmenorrhea today: a critical review. *Hum Reprod Update*. 2015 Nov-Dec;21(6):762-78.

112. Lorenz TK, Worthman CM, Vitzthum VJ. Links among inflammation, sexual activity and ovulation: Evolutionary trade-offs and clinical implications. *Evol Med Public Health*. 2015 Dec 16;2015(1):304-24.
113. Martin VT. Ovarian hormones and pain response: a review of clinical and basic science studies. *Gend Med*. 2009;6 Suppl 2:168-92.
114. Craft RM. Modulation of pain by estrogens. *Pain*. 2007 Nov;132 Suppl 1:S3-S12.
115. Roeder HJ, Leira EC. Effects of the Menstrual Cycle on Neurological Disorders. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2021 May 10;21(7):34.
116. Pan XQ, Malykhina AP. Estrous cycle dependent fluctuations of regulatory neuropeptides in the lower urinary tract of female rats upon colon-bladder cross-sensitization. *PLoS One*. 2014 May 1;9(5):e94872.
117. Tousignant-Laflamme L, Marchand S. Excitatory and inhibitory pain mechanisms during the menstrual cycle in healthy women. *Pain*. 2009;146:47-55.
118. Rezaei T, Hirschberg AL, Carlström K, Ernberg M. The influence of menstrual phases on pain modulation in healthy women. *J Pain*. 2012 Jul;13(7):646-55.
119. ACOG Practice Bulletin No. 110: noncontraceptive uses of hormonal contraceptives. *Obstet Gynecol*. 2010 Jan;115(1):206-218.
120. LeResche L, Saunders K, Von Korff MR, Barlow W, Dworkin SF. Use of exogenous hormones and risk of temporomandibular disorder pain. *Pain*. 1997 Jan;69(1-2):153-60.
121. Chapron C, Souza C, Borghese B, Lafay-Pillet MC, Santulli P, Bijaoui G, Goffinet F, de Ziegler D. Oral contraceptives and endometriosis: the past use of oral contraceptives for treating severe primary dysmenorrhea is associated with endometriosis, especially deep infiltrating endometriosis. *Hum Reprod*. 2011 Aug;26(8):2028-35.
122. Dedek A, Xu J, Lorenzo LÉ, Godin AG, Kandegedara CM, Glavina G, Landrigan JA, Lombroso PJ, De Koninck Y, Tsai EC, Hildebrand ME. Sexual dimorphism in a neuronal mechanism of spinal hyperexcitability across rodent and human models of pathological pain. *Brain*. 2022 Apr 29;145(3):1124-1138.
123. Goubert D, Danneels L, Cagnie B, Van Oosterwijck J, Kolba K, Noyez H, Meeus M. Effect of Pain Induction or Pain Reduction on Conditioned Pain Modulation in Adults: A Systematic Review. *Pain Pract*. 2015 Nov;15(8):765-77.
124. Hermans L, Van Oosterwijck J, Goubert D, Goudman L, Crombez G, Calders P, Meeus M. Inventory of Personal Factors Influencing Conditioned Pain Modulation in Healthy People: A Systematic Literature Review. *Pain Pract*. 2016 Jul;16(6):758-69.
125. Brønneck MK, Økland I, Graugaard C, Brønneck KK. The Effects of Hormonal Contraceptives on the Brain: A Systematic Review of Neuroimaging Studies. *Front Psychol*. 2020 Oct 27;11:556577.
126. Evans J, Salamonsen LA, Winship A, Menkhorst E, Nie G, Gargett CE, Dimitriadis E. Fertile ground: human endometrial programming and lessons in health and disease. *Nat Rev Endocrinol*. 2016 Nov;12(11):654-667.
127. Salamonsen LA. WOMEN IN REPRODUCTIVE SCIENCE: My WOMBan's life: understanding human endometrial function. *Reproduction*. 2019 Dec;158(6):F55-F67.
128. Clancy KB. Reproductive ecology and the endometrium: physiology, variation, and new directions. *Am J Phys Anthropol*. 2009;140 Suppl 49:137-54.
129. Yonkers KA, Simoni MK. Premenstrual disorders. *Am J Obstet Gynecol*. 2018 Jan;218(1):68-74.

130. Alvergne A, Höggqvist Tabor V. Is Female Health Cyclical? Evolutionary Perspectives on Menstruation. *Trends Ecol Evol.* 2018 Jun;33(6):399-414.
131. Critchley HOD, Babayev E, Bulun SE, Clark S, Garcia-Grau I, Gregersen PK, Kilcoyne A, Kim JJ, Lavender M, Marsh EE, Matteson KA, Maybin JA, Metz CN, Moreno I, Silk K, Sommer M, Simon C, Tariyal R, Taylor HS, Wagner GP, Griffith LG. Menstruation: science and society. *Am J Obstet Gynecol.* 2020 Nov;223(5):624-664.
132. Lindh I, Ellström AA, Milsom I. The effect of combined oral contraceptives and age on dysmenorrhoea: an epidemiological study. *Hum Reprod.* 2012 Mar;27(3):676-82.
133. Ju H, Jones M, Mishra G. The prevalence and risk factors of dysmenorrhea. *Epidemiol Rev.* 2014;36:104-13.
134. Latthe PM, Champaneria R. Dysmenorrhoea. *BMJ Clin Evid.* 2014 Oct 21;2014:0813.
135. Giamberardino MA, Costantini R, Affaitati G, Fabrizio A, Lapenna D, Tafuri E, Mezzetti A. Viscero-visceral hyperalgesia: characterization in different clinical models. *Pain.* 2010 Nov;151(2):307-322.
136. Hellman KM, Roth GE, Dillane KE, Garrison EF, Oladosu FA, Clauw DJ, Tu FF. Dysmenorrhea subtypes exhibit differential quantitative sensory assessment profiles. *Pain.* 2020 Jun;161(6):1227-1236.
137. Brinkert W, Dimcevski G, Arendt-Nielsen L, Drewes AM, Wilder-Smith OHG. Dysmenorrhoea is associated with hypersensitivity in the sigmoid colon and rectum. *Pain.* 2007 Nov;132 Suppl 1:S46-S51.
138. Gagnon MM, Elgendy R. Comorbid pain experiences in young women with dysmenorrhea. *Women Health.* 2020 Sep;60(8):946-957.
139. Giamberardino MA, Vecchiet L. Visceral pain, referred hyperalgesia and outcome: new concepts. *Eur J Anaesthesiol Suppl.* 1995 May;10:61-6.
140. Costantini R, Affaitati G, Wesselmann U, Czakanski P, Giamberardino MA. Visceral pain as a triggering factor for fibromyalgia symptoms in comorbid patients. *Pain.* 2017 Oct;158(10):1925-1937.
141. Affaitati G, Costantini R, Tana C, Cipollone F, Giamberardino MA. Co-occurrence of pain syndromes. *J Neural Transm (Vienna).* 2020 Apr;127(4):625-646.
142. Evans SF, Brooks TA, Esterman AJ, Hull ML, Rolan PE. The comorbidities of dysmenorrhea: a clinical survey comparing symptom profile in women with and without endometriosis. *J Pain Res.* 2018 Dec 13;11:3181-3194.
143. Li R, Li B, Kreher DA, Benjamin AR, Gubbels A, Smith SM. Association between dysmenorrhea and chronic pain: a systematic review and meta-analysis of population-based studies. *Am J Obstet Gynecol.* 2020 Sep;223(3):350-371.
144. Yacubovich Y, Cohen N, Tene L, Kalichman L. The prevalence of primary dysmenorrhea among students and its association with musculoskeletal and myofascial pain. *J Bodyw Mov Ther.* 2019 Oct;23(4):785-791.
145. Hellman KM, Oladosu FA, Garrison EF, Roth GE, Dillane KE, Tu FF. Circulating sex steroids and bladder pain sensitivity in dysmenorrhea. *Mol Pain.* 2021 Jan-Dec;17:17448069211035217.
146. Giamberardino MA, Affaitati G, Lerza R, Fanò G, Fulle S, Belia S, Lapenna D, Vecchiet L. Evaluation of indices of skeletal muscle contraction in areas of referred hyperalgesia from an artificial ureteric stone in rats. *Neurosci Lett.* 2003 Mar 6;338(3):213-6.
147. Moradi Y, Shams-Beyranvand M, Khateri S, Gharahjeh S, Tehrani S, Varse F, Tiyuri A, Najmi Z. A systematic review on the prevalence of endometriosis in women. *Indian J Med Res.* 2021 Mar;154(3):446-454.

148. Wu Y, Li X, Dai Y, Shi J, Gu Z, Zhang J, Zhang C, Yan H, Leng J. Does Dysmenorrhea Affect Clinical Features and Long-Term Surgical Outcomes of Patients With Ovarian Endometriosis? A 12-Year Retrospective Observational Cohort Study. *Front Med (Lausanne)*. 2022 Jun 16;9:905688.
149. Dawood MY. Primary dysmenorrhea: advances in pathogenesis and management. *Obstet Gynecol*. 2006 Aug;108(2):428-41.
150. Burnett MA, Antao V, Black A, Feldman K, Grenville A, Lea R, Lefebvre G, Pinsonneault O, Robert M. Prevalence of primary dysmenorrhea in Canada. *J Obstet Gynaecol Can*. 2005 Aug;27(8):765-70.
151. Ju H, Jones M, Mishra G. The prevalence and risk factors of dysmenorrhea. *Epidemiol Rev*. 2014;36:104-13.
152. Li R, Kreher DA, Jusko TA, Chapman BP, Bonham AD, Seplaki CL. Prospective Association between Dysmenorrhea and Chronic Pain Development in Community-Dwelling Women. *J Pain*. 2021 Sep;22(9):1084-1096.
153. Engeler DS, Baranowski AP, Dinis-Oliveira P, Elneil S, Hughes J, Messelink EJ, van Ophoven A, Williams AC; European Association of Urology. The 2013 EAU guidelines on chronic pelvic pain: is management of chronic pelvic pain a habit, a philosophy, or a science? 10 years of development. *Eur Urol*. 2013 Sep;64(3):431-9.
154. Brown J, Crawford TJ, Datta S, Prentice A. Oral contraceptives for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 May 22;5(5):CD001019.
155. Oladosu FA, Tu FF, Hellman KM. Nonsteroidal antiinflammatory drug resistance in dysmenorrhea: epidemiology, causes, and treatment. *Am J Obstet Gynecol*. 2018 Apr;218(4):390-400.
156. Ferries-Rowe E, Corey E, Archer JS. Primary Dysmenorrhea: Diagnosis and Therapy. *Obstet Gynecol*. 2020 Nov;136(5):1047-1058.
157. Hellman KM, Yu PY, Oladosu FA, Segel C, Han A, Prasad PV, Jilling T, Tu FF. The Effects of Platelet-Activating Factor on Uterine Contractility, Perfusion, Hypoxia, and Pain in Mice. *Reprod Sci*. 2018 Mar;25(3):384-394.
158. Vincent K, Warnaby C, Stagg CJ, Moore J, Kennedy S, Tracey I. Dysmenorrhoea is associated with central changes in otherwise healthy women. *Pain*. 2011 Sep;152(9):1966-1975.
159. Wei SY, Chao HT, Tu CH, Li WC, Low I, Chuang CY, Chen LF, Hsieh JC. Changes in functional connectivity of pain modulatory systems in women with primary dysmenorrhea. *Pain*. 2016 Jan;157(1):92-102.
160. Yu S, Xu J, Shen Z, Wang Y, Wei W, Guo X, Tian J, Liu L, Yang Y, Zeng F, Liang F, Yang J. Frequency-Specific Alterations in Brain Function in Patients with Primary Dysmenorrhea. *Pain Med*. 2022 May 4;23(5):902-911.
161. Payne LA, Seidman LC, Sim MS, Rapkin AJ, Naliboff BD, Zeltzer LK. Experimental evaluation of central pain processes in young women with primary dysmenorrhea. *Pain*. 2019 Jun;160(6):1421-1430.
162. Doménech-García V, Palsson TS, Boudreau S, Herrero P, Graven-Nielsen T. Pressure-induced referred pain areas are more expansive in individuals with a recovered fracture. *Pain*. 2018;159:1972-1979.
163. Arroyo-Fernandez R, Bravo-Esteban E, Domenech-Garcia V, Ferri-Morales A. Pressure-Induced Referred Pain as a Biomarker of Pain Sensitivity in Fibromyalgia. *Pain Physician*. 2020 Jul;23(4):E353-E362.
164. Arendt-Nielsen L, Madsen H, Jarrell J, Gregersen H, Drewes AM. Pain evoked by distension of the uterine cervix in women with dysmenorrhea: evidence for central sensitization. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2014 Aug;93(8):741-8.
165. Berkley KJ, McAllister SL. Don't dismiss dysmenorrhea! *Pain*. 2011 Sep;152(9):1940-1941.

166. Berkley KJ. Primary dysmenorrhea: an urgent mandate. *Pain*. 2013 Jan;1:8.
167. As-Sanie S, Harris RE, Harte SE, Tu FF, Neshewat G, Clauw DJ. Increased pressure pain sensitivity in women with chronic pelvic pain. *Obstet Gynecol*. 2013 Nov;122(5):1047-1055.
168. Gierthmühlen J, Enax-Krumova EK, Attal N, Bouhassira D, Cruccu G, Finnerup NB, Haanpää M, Hansson P, Jensen TS, Freynhagen R, Kennedy JD, Mainka T, Rice ASC, Segerdahl M, Sindrup SH, Serra J, Tölle T, Treede RD, Baron R, Maier C. Who is healthy? Aspects to consider when including healthy volunteers in QST--based studies-a consensus statement by the EUROPAIN and NEUROPAIN consortia. *Pain*. 2015 Nov;156(11):2203-2211. 169. Daza, Novy, Stanley, P. The Depression Anxiety Stress Scale-21: Spanish Translation and Validation with a Hispanic Sample. In: *Journal of Psychopathology and Behavioral Assessment*; 2002:195-205.
170. Iacovides S, Baker FC, Avidon I, Bentley A. Women with dysmenorrhea are hypersensitive to experimental deep muscle pain across the menstrual cycle. *J Pain*. 2013 Oct;14(10):1066-76.
171. Su HW, Yi YC, Wei TY, Chang TC, Cheng CM. Detection of ovulation, a review of currently available methods. *Bioeng Transl Med*. 2017 May 16;2(3):238-246.
172. Price RC, Asenjo JF, Christou NV, Backman SB, Schweinhardt P. The role of excess subcutaneous fat in pain and sensory sensitivity in obesity. *Eur J Pain*. 2013 Oct;17(9):1316-26.
173. Bajaj P, Bajaj P, Madsen H, Arendt-Nielsen L. A comparison of modality-specific somatosensory changes during menstruation in dysmenorrheic and nondysmenorrheic women. *Clin J Pain*. 2002 May-Jun;18(3):180-90.
174. Izumi M, Petersen KK, Arendt-Nielsen L, Graven-Nielsen T. Pain referral and regional deep tissue hyperalgesia in experimental human hip pain models. *Pain*. 2014 Apr;155(4):792-800.
175. Rossmann CBC, von Taaffe W, von Taaffe C. Threshold Electric Skin Sensitivity Fluctuations in Pregnancy, Labor, and Puerperium. *Bioelectricity*. 2020 Mar 1;2(1):40-47.
176. Lacourt TE, Houtveen JH, van Doornen LJP. Experimental pressure-pain assessments: Test-retest reliability, convergence and dimensionality. *Scand J Pain*. 2012 Jan 1;3(1):31-37.
177. Boudreau SA, Badsberg S, Christensen SW, Egsgaard LL. Digital Pain Drawings: Assessing Touch-Screen Technology and 3D Body Schemas. *Clin J Pain*. 2016 Feb;32(2):139-45.
178. Palsson TS, Boudreau SA, Ortiz Lucas M, Bravo Esteban-Herreros E, Garrigós-Pedró M, Herrero P, Doménech-García V. The Area of Pressure-Induced Referred Pain Is Dependent on the Intensity of the Suprathreshold Stimulus: An Explorative Study. *Pain Med*. 2021 Mar 18;22(3):663-669.
179. Lázaro C, Caseras X, Whizar-Lugo VM, Wenk R, Baldioceda F, Bernal R, Ovalle A, Torrubia R, Baños JE. Psychometric properties of a Spanish version of the McGill Pain Questionnaire in several Spanish-speaking countries. *Clin J Pain*. 2001 Dec;17(4):365-74.
180. Reading AE. The internal structure of the McGill pain questionnaire in dysmenorrhoea patients. *Pain*. 1979 Dec;7(3):353-358.
181. De Sanctis V, Soliman AT, Elsedfy H, Soliman NA, Soliman R, El Kholy M. Dysmenorrhea in adolescents and young adults: a review in different country. *Acta Biomed*. 2016 Jan 16;87(3):233-246.
182. Palsson TS, Graven-Nielsen T. Experimental pelvic pain facilitates pain provocation tests and causes regional hyperalgesia. *Pain*. 2012 Nov;153(11):2233-2240.
183. Lee LC, Chen YH, Lin CS, Li WC, Low I, Tu CH, Chou CC, Cheng CM, Yeh TC, Chen LF, Chao HT, Hsieh JC. Unaltered intrinsic functional brain architecture in young women with primary dysmenorrhea. *Sci Rep*. 2018 Aug 28;8(1):12971.

184. Horn-Hofmann C, Kunz M, Madden M, Schnabel EL, Lautenbacher S. Interactive effects of conditioned pain modulation and temporal summation of pain-the role of stimulus modality. *Pain*. 2018 Dec;159(12):2641-2648.
185. Granot M, Yarnitsky D, Itskovitz-Eldor J, Granovsky Y, Peer E, Zimmer EZ. Pain perception in women with dysmenorrhea. *Obstet Gynecol*. 2001 Sep;98(3):407-11.
186. Fernandez H, Barea A, Chanavaz-Lacheray I. Prevalence, intensity, impact on quality of life and insights of dysmenorrhea among French women: A cross-sectional web survey. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 2020 Aug 8:101889.
187. Lund CI, Engdahl B, Rosseland LA, Stubhaug A, Grimnes G, Furberg AS, Steingrimsdóttir ÓA, Nielsen CS. The association between age at menarche and chronic pain outcomes in women: the Tromsø Study, 2007 to 2016. *Pain*. 2022 Sep 1;163(9):1790-1799.
188. Evans S, Dowding C, Olive L, Payne LA, Druitt M, Seidman LC, Skvarc D, Mikocka-Walus A. Pain catastrophizing, but not mental health or social support, is associated with menstrual pain severity in women with dysmenorrhea: A cross-sectional survey. *Psychol Health Med*. 2022 Jul;27(6):1410-1420.
189. Amiri M, Alavinia M, Singh M, Kumbhare D. Pressure Pain Threshold in Patients With Chronic Pain: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Phys Med Rehabil*. 2021 Jul 1;100(7):656-674.
190. Petersen KK, Vaegter HB, Stubhaug A, Wolff A, Scammell BE, Arendt-Nielsen L, Larsen DB. The predictive value of quantitative sensory testing: a systematic review on chronic postoperative pain and the analgesic effect of pharmacological therapies in patients with chronic pain. *Pain*. 2021 Jan;162(1):31-44.
191. Maurer AJ, Lissounov A, Knezevic I, Candido KD, Knezevic NN. Pain and sex hormones: a review of current understanding. *Pain Manag*. 2016;6(3):285-96.
192. Hackett J, Naugle KE, Naugle KM. The Decline of Endogenous Pain Modulation With Aging: A Meta-Analysis of Temporal Summation and Conditioned Pain Modulation. *J Pain*. 2020 May-Jun;21(5-6):514-528.



**Informe Dictamen Favorable
Proyecto Investigación Biomédica**

C.P. - C.I. PI15/0124
29 de julio de 2015

Dña. María González Hinjos, Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)

CERTIFICA

1º. Que el CEIC Aragón (CEICA) en su reunión del día 29/07/2015, Acta Nº 13/2015 ha evaluado la propuesta del investigador referida al estudio:

Título: Exploración de los mecanismos facilitadores y moduladores del dolor durante el ciclo menstrual, en mujeres sanas con y sin dismenorrea primaria.

Investigador Principal: Rocío Fortún Rabadán. Universidad San Jorge

Versión protocolo: julio/2015

Versión hoja de información a los participantes y consentimiento informado: julio/2015

2º. Considera que

- El proyecto se plantea siguiendo los requisitos de la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica y su realización es pertinente.
- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- Son adecuados tanto el procedimiento para obtener el consentimiento informado como la compensación prevista para los sujetos por daños que pudieran derivarse de su participación en el estudio.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.
- La capacidad de los Investigadores y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

3º. Por lo que este CEIC emite **DICTAMEN FAVORABLE a la realización del proyecto.**

Lo que firmo en Zaragoza, a 29 de julio de 2015

Fdo:

Dña. María González Hinjos
Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)

Dña. María González Hinjos, Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)

CERTIFICA

1º. Que el CEIC Aragón (CEICA) en su reunión del día 14/09/2016, Acta N° 15/2016 ha evaluado la modificación relevante referida al estudio:

Título: Exploración de los mecanismos facilitadores y moduladores del dolor durante el ciclo menstrual, en mujeres sanas con y sin dismenorrea primaria.

Investigador Principal: Rocío Fortún Rabadán. Universidad San Jorge

Nuevas versiones:

Versión protocolo: 2016

Versión hoja de información a los participantes y consentimiento informado: 2016

2º. Considera que

- El proyecto se plantea siguiendo los requisitos de la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica y su realización es pertinente.
- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- Son adecuados tanto el procedimiento para obtener el consentimiento informado como la compensación prevista para los sujetos por daños que pudieran derivarse de su participación en el estudio.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.
- La capacidad de los Investigadores y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

3º. Por lo que este CEIC emite **DICTAMEN FAVORABLE a la modificación del proyecto.**

Lo que firmo en Zaragoza, a 14 de septiembre de 2016

Fdo:



Dña. María González Hinjos
Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)

ANEXO II

Consentimiento informado

Apreciada Sra.:

Se le invita a participar en un proyecto de investigación titulado:

“Exploración de los mecanismos de dolor durante el ciclo menstrual, en mujeres sanas con y sin dismenorrea primaria.”

Antes de decidir sobre su participación en el estudio es importante que entienda en qué consiste. Por favor, lea detenidamente este documento y haga todas las preguntas que le puedan surgir. Se le entregará una copia de este documento y podrá disponer del tiempo que considere oportuno y consultar con su familia o con su médico habitual antes de decidir su participación.

Así mismo, sea usted consciente de que se le podrá contactar en futuras ocasiones para realizar posibles estudios de seguimiento o de nueva intervención, en cuyo caso volverá a ser necesaria su información y consentimiento.

Se le informa de que el presente estudio no generará beneficios para su salud, al no presentar ninguna intervención terapéutica, si bien podrá obtener información respecto a la sensibilidad y respuesta al dolor de su organismo si así lo desea.

OBJETIVO DEL ESTUDIO:

El objetivo del presente estudio, que consta de 3 fases, es observar si, en relación a las mujeres sin dolor menstrual, en mujeres con dismenorrea primaria:

- Está presente un fenómeno de hiperalgesia que en neurofisiología del dolor se denomina “Sensibilización Central”.
- Existe alteración en un mecanismo central específico implicado en la modulación del dolor.

NÚMERO DE PARTICIPANTES:

Se requieren para este estudio un total de 60 mujeres: 30 mujeres que padezcan dolor menstrual moderado-severo y que actualmente estén sanas y asintomáticas en el resto de las fases del ciclo, para el grupo experimental; y 30 mujeres que no padezcan o presenten leve dolor menstrual y que actualmente estén sanas y asintomáticas en el resto de las fases del ciclo, para el grupo control.

PARTICIPACIÓN DE LAS VOLUNTARIAS EN EL ESTUDIO:

El estudio consistirá en un cuestionario diario que usted rellenará autónomamente en su domicilio durante todo el ciclo menstrual de estudio, informando acerca del dolor, y tres encuentros con un fisioterapeuta, de aproximadamente media hora cada uno.

1. Durante la primera sesión, se procederá a una sesión de familiarización con los cuestionarios/escalas a cumplimentar y los procedimientos y aparatos de medición del estudio. Así mismo se le darán instrucciones sobre la utilización autónoma de los kits de detección hormonal de ovulación mediante orina, los cuales le serán entregados y deberá utilizar a partir del día 10 de su ciclo. Usted será informado además sobre cómo proceder para comunicar al investigador sus respectivos días de inicio de menstruación y de ovulación.
2. En las 3 siguientes sesiones de estudio, su participación consistirá en:
 - Cumplimentar cuestionarios referentes a síntomas menstruales y estado emocional.
 - Medición de los umbrales de dolor a la presión. Consiste en la aplicación mediante un aparato de una presión que se va incrementando gradualmente sobre la piel. En el momento que esa presión empieza a ser ligeramente dolorosa, el sujeto presiona un botón y el investigador automáticamente retira la presión.
 - Posteriormente, se realizará una presión sobre un punto de la cadera, ligeramente por encima de su umbral de dolor, y dicha presión será mantenida durante un minuto, pudiendo producir dolor en alguna parte de la pelvis, espalda, abdomen, etc.

Para evaluar el dolor percibido, se le solicitará que registre tal área dolorosa en una aplicación electrónica con el dibujo del cuerpo humano. Así como su intensidad en una Escala Visual Analógica (0-100).

Esta estimulación mecánica es un proceso mínimamente doloroso, utilizado en varios estudios anteriormente, y que no implica riesgo para el participante (no se han descrito problemas o efectos secundarios derivados de mantener un estímulo de presión mínimamente doloroso, 1 minuto sobre la piel y el músculo).

Estas mediciones serán realizadas en tres momentos diferentes del ciclo, que se corresponderán con la menstruación (días 1 a 2), la ovulación (días 12 a 17) y la fase lútea tardía o premenstrual (días 26 a 28). Para confirmar la ovulación, se le proporcionarán kits de detección hormonal en orina que usted deberá realizar en su domicilio a partir del día 10 de su ciclo hasta que la coloración de la tira reactiva indique el período de ovulación, momento en el cual deberá comunicárselo al investigador principal. El procedimiento para llevar a cabo la prueba es sencillo, mediante orina, hallándose perfectamente especificado en las instrucciones que se le facilitarán, y sin conllevar ningún riesgo para su salud.

Tras la finalización de las 3 sesiones exploratorias en todas las participantes, al comparar los resultados de los dos grupos, será posible comprobar o rechazar las hipótesis enumeradas.

Las 3 sesiones exploratorias exigen ser realizadas durante un mismo ciclo menstrual y en los momentos oportunos. Por tanto, será de suma importancia que usted comunique al investigador, a la mayor brevedad posible y mediante correo electrónico, el inicio de su menstruación, así como el día de ovulación confirmada mediante el kit de detección hormonal.

Además, usted debe comprometerse a:

1. No tomar ninguna medicación desde 24h antes de cada experimento. En caso contrario deberá informarlo al investigador, ya que puede influir en las mediciones y se anulará la sesión.
2. No consumir café, té, alcohol ni tabaco, ni practicar actividad física moderada/intensa 2h horas antes de cada sesión experimental.
3. No desvelar en ningún momento al investigador ningún dato sobre su dolor menstrual.
3. Informar de cualquier dolor, enfermedad de cualquier tipo y/o medicación de cualquier tipo que pudiera suceder durante el tiempo del estudio. Además de informarlo en el cuestionario diario que rellenará en su casa, debe informar inmediatamente al investigador por correo electrónico si surge algún dolor o problema de salud en días no menstruales.

Beneficios/riesgos:

Tanto la estimulación por presión como la determinación del umbral del dolor a la presión son procedimientos seguros, que han sido usados en numerosos estudios sin ningún tipo de efecto adverso, secundario o derivado de ellos, debido a su carácter extremadamente sencillo y poco invasivo.

Se le informa de que el presente estudio es observacional, por lo que no presenta ninguna intervención terapéutica para la mejora de su salud de la usted pudiera beneficiarse, si bien podrá obtener información respecto a la sensibilidad y respuesta al dolor de su organismo, siempre que así lo desee.

Participación voluntaria:

Su participación en el estudio es enteramente voluntaria. Usted decide si quiere participar o no. Incluso si decide participar, puede retirarse del estudio en cualquier momento sin tener que dar explicaciones. En ningún caso esto afectará a su atención posterior.

Se le informa de que el presente estudio es observacional, por lo que no presenta ninguna intervención terapéutica para la mejora de su salud de la usted pudiera beneficiarse, si bien podrá obtener información respecto a la sensibilidad, respuesta al dolor y capacidad de modulación del dolor de su organismo, siempre que así lo desee.

Confidencialidad:

Toda la información que se recoge de usted se guardará y analizará mediante un sistema informático, manteniéndose la estricta confidencialidad de acuerdo a la legislación nacional vigente Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal (Ley Orgánica 15/1999 y Real Decreto 223/04). La información que dé sobre usted a los investigadores será protegida para mantener su confidencialidad de acuerdo a la ley vigente, sin que se facilite ningún dato que le identifique o pueda llegar a identificarle, no será publicada en prensa científica sin su autorización, y sólo se utilizará con fines investigadores.

Le informamos de que los datos de carácter personal recabados serán incorporados a un fichero titularidad de FUNDACION UNIVERSIDAD SAN JORGE, necesario para la correcta gestión del Proyecto de investigación **“Exploración de los mecanismos de dolor durante el ciclo menstrual, en mujeres con y sin dismenorrea primaria”**. Asimismo, le informamos de que sólo se recogerán los datos estrictamente necesarios para el estudio y que éstos no se comunicarán a terceros ajenos al servicio, salvo en los supuestos legalmente previstos.

De acuerdo con lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de Protección de Datos de Carácter Personal, en cualquier momento usted puede ejercitar sus derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición, enviando una solicitud por escrito acompañada de una fotocopia de documento oficial que lo identifique a la Universidad San Jorge, Autovía A-23 Zaragoza-Huesca, km.299, 50830 - Villanueva de Gállego (Zaragoza). Se le asignará un código de identificación anónimo que se asociará a los datos del estudio, para evitar su identificación. En el cuaderno de recogida de datos figurará ese código y no constarán sus iniciales junto a su fecha de nacimiento para mantener el anonimato. En la publicación de los resultados se conservará su anonimato y en caso de abandonar el estudio, los datos recogidos hasta ese momento serán utilizados, conservando las garantías mencionadas.

Preguntas/Información:

Si usted tiene alguna pregunta con respecto al estudio puede contactar con la investigadora principal:
Rocío Fortún Rabadán: rfortun@usj.es

En consecuencia,

Yo, Dña. _____, de _____ años de edad y con DNI nº _____, manifiesto que he sido informada de los procedimientos incluidos y las implicaciones que supone la participación en el estudio **“Exploración de los mecanismos de dolor durante el ciclo menstrual, en mujeres con y sin dismenorrea primaria”**.

Comprendo que mi participación es voluntaria, y que puedo retirarme del estudio: Cuando quiera. Sin tener que dar explicaciones. Sin que esto repercuta en mi atención posterior.

Tomando ello en consideración, otorgo libremente mi consentimiento a **participar en las sesiones** que me realizarán los investigadores de la Universidad de San Jorge:

Sí No

Deseo ser informado sobre los resultados del estudio:

Sí No

Presto consentimiento al tratamiento de mis datos clínicos con fines estadísticos y científicos, lo cual se llevará a cabo mediante procesos adecuados de disociación de datos que impidan la identificación de los participantes del estudio.

Sí No

Acepto que los datos derivados de este estudio puedan ser utilizados en futuras investigaciones:

Sí No

Doy mi conformidad para que mis datos clínicos sean revisados por personal ajeno al centro, para los fines del estudio, y soy consciente de que este consentimiento es revocable.

Sí No

Con la firma del presente documento, y si realiza la marcación de los círculos correspondientes, usted otorga consentimiento al tratamiento de los datos de salud que nos ha proporcionado como participante de este proyecto de la Universidad San Jorge, consentimiento que podrá ser revocado en cualquier momento sin que de ello se derive consecuencia alguna para usted.

He recibido una copia firmada de este Consentimiento Informado.

Firma del participante:

He explicado la naturaleza y el propósito del proyecto al participante mencionado

Firma del investigador:

APARTADO PARA LA REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO:

Yo, Dña. _____, de _____ años de edad y con DNI nº _____, revoco el consentimiento para la participación en el estudio **“Exploración de los mecanismos de dolor durante el ciclo menstrual, en mujeres con y sin dismenorrea primaria”**, arriba firmado, con fecha _____.

Fecha de la revocación:

Firmado: